MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA UTILIZANDO DICHOS MÉTODOS

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional estadounidense núm. 62/896,116, presentada el 5 de septiembre de 2019, que se incorpora por referencia en su totalidad.

Campo

Las modalidades descritas en este documento se refieren, en parte, a compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para modular la actividad del receptor S1P1 y/o métodos para tratar y/o prevenir la epilepsia, el síndrome relacionado con la epilepsia y similares como se describe en este documento.

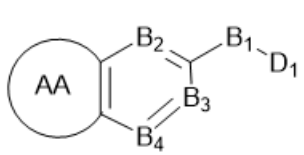
Antecedentes

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que presenta un amplio espectro de enfermedades que afectan a 2.2 millones de personas en los Estados Unidos y a más de 65 millones de personas en todo el mundo (Hirtz et al. 2007). Los fármacos antiepilépticos actualmente disponibles poseen una variedad de efectos secundarios y hay un grupo significativo de pacientes que comprende aproximadamente el 20-30 % de los casos que son resistentes a los agentes terapéuticos actualmente disponibles. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos y composiciones para tratar y/o prevenir la epilepsia. Los compuestos y composiciones descritos en este documento satisfacen estas necesidades, así como otras.

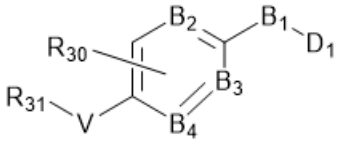
Resumen de las modalidades

Se proporcionan métodos para tratar o prevenir una crisis epiléptica, una epilepsia o un síndrome relacionado con la epilepsia y similares, como se describe en el presente documento en un sujeto, como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al sujeto un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, los compuestos descritos aquí, en parte, modulan la actividad del receptor S1P1. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar uno o más compuestos descritos en el presente documento a un sujeto.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar o prevenir una crisis epiléptica, una epilepsia o un síndrome relacionado con la epilepsia, y similares, como se describe en el presente documento, en un sujeto, en donde los métodos comprenden administrar al sujeto un compuesto que tiene una fórmula de Fórmula I o Fórmula II:



Fórmula I o



Fórmula II

, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde AA, B_1, B_2, B_3, B_4, D_1, V, R_{30}y R_{31} son como se proporcionan en el presente documento y, por ejemplo, pueden seleccionarse de los respectivos grupos de fracciones químicas descritos en este documento. También se proporcionan procesos para preparar estos compuestos.

En algunas modalidades, también se proporcionan métodos para tratar o prevenir una crisis epiléptica, una epilepsia o un síndrome relacionado con la epilepsia, y similares, como se describe en el presente documento, en un sujeto, en donde los métodos comprenden administrar al sujeto composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como los descritos en el presente documento, que también pueden comprender un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se pueden proporcionar en cualquier forma, como un sólido o una solución (p. ej., una solución acuosa), tal como se describe en el presente documento. Los compuestos descritos aquí, por ejemplo, pueden obtenerse y emplearse en forma liofilizada solos o con aditivos adecuados.

Descripción de las modalidades

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por una persona con conocimientos habituales en la técnica a la que pertenecen las modalidades descritas.

Como se utiliza en este documento, los términos "un" o "una" significan "al menos uno" o "uno o más" a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se utiliza en este documento, el término "aproximadamente" significa que el valor numérico es aproximado y que las pequeñas variaciones no afectarían significativamente la práctica de las modalidades descritas. Cuando se utiliza una limitación numérica, a menos que el contexto indique lo contrario, "aproximadamente" significa que el valor numérico puede variar en ±10 % y permanecer dentro del alcance de las modalidades descritas.

Como se utiliza en este documento, el término "acilamino" significa un grupo amino sustituido por un grupo acilo (p. ej., -O-C(=O)-H o alquilo -O-C(=O)). Un ejemplo de un acilamino es -NHC(=O)H o $-NHC(=O)CH_3$. El término "acilamino inferior" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo acil inferior (por ejemplo, -O-C(=O)-H o alquilo -O-C(=O)-C_{1-6}). Un ejemplo de un acilamino inferior es -NHC(=O)H o $-NHC(=O)CH_3$.

Como se utiliza en este documento, el término "alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y 2-20 átomos de carbono, incluidos, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2 -propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. En algunas modalidades, la cadena de alquenilo tiene una longitud de 2 a 10 átomos de carbono, una longitud de 2 a 8 átomos de carbono, una longitud de 2 a 6 átomos de carbono o una longitud de 2 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en el presente documento, el término "fármaco antiepiléptico" (también conocido comúnmente como anticonvulsivo o fármaco anticonvulsivo) o "FAE" generalmente abarca agentes farmacológicos que reducen la frecuencia o probabilidad de una crisis epiléptica. Hay muchas clases de fármacos que componen el conjunto de fármacos antiepilépticos (FAE), y se representan muchos mecanismos de acción diferentes. Por ejemplo, se cree que algunos medicamentos aumentan el umbral de las convulsiones, lo que hace que sea menos probable que el cerebro inicie una crisis epiléptica. Otros medicamentos retardan la propagación de la actividad de estallido neural y tienden a prevenir la propagación o propagación de la actividad convulsiva. Algunos FAE, como las benzodiazepinas, actúan a través del receptor GABA y suprimen globalmente la actividad neuronal. Sin embargo, otros FAE pueden actuar modulando un canal de calcio neuronal, un canal de potasio neuronal, un canal de NMDA neuronal, un canal de AMPA neuronal, un canal de tipo metabotrópico neuronal, un canal de sodio neuronal y/o un canal de kainita neuronal. La frase "medicamentos antiepilépticos que bloquean los canales de sodio", "FAE que bloquean los canales de sodio" utilizada en este documento, se refiere a medicamentos antiepilépticos que bloquean los canales de sodio. Los FAE bloqueadores de los canales de sodio se pueden seleccionar del grupo que consiste en carbamazepina, clonazepam, eslicarbazepina, etosuximida, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, rufinamida, tiagabina, topiramato, vigabatrina, valproato (ácido valproico) y zonisamida, así como otros FAE existentes o novedosos que pueden identificarse para bloquear los canales de sodio en el futuro.

Los términos "alcoxi", "feniloxi", "benzoxi" y "pirimidiniloxi" se refieren a un grupo alquilo, grupo fenilo, grupo bencilo o grupo pirimidinilo, respectivamente, cada uno opcionalmente sustituido, que está unido a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, el término "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, incluidos, entre otros, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, t-butoxi y similares. En algunas modalidades, la cadena alcoxi tiene una longitud de 1 a 10 átomos de carbono, una longitud de 1 a 8 átomos de carbono, una longitud de 1 a 6 átomos de carbono, una longitud de 1 a 4 átomos de carbono, una longitud de 2 a 10 átomos de carbono de longitud, de 2 a 8 átomos de carbono de longitud, de 2 a 6 átomos de carbono de longitud, o de 2 a 4 átomos de carbono de longitud.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" significa un grupo hidrocarbonado saturado, que es de cadena lineal o ramificada. Un grupo alquilo puede contener de 1 a 20, de 2 a 20, de 1 a 10, de 2 a 10, de 1 a 8, de 2 a 8, de 1 a 6, de 2 a 6, de 1 a 4, de 2 a 4, de 1 a 3, o 2 o 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (p. ej., n-propilo e isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, t-butilo, isobutilo), pentilo (ej., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, 2-metil-1-propilo, 2 -metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 3 -metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo y similares.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alilamino" significa un grupo amino sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo de un alquilamino es $-NHCH_2CH_3$.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquileno" o "alquilenilo" significa un grupo de enlace alquilo divalente. Un ejemplo de un alquileno (o alquilenilo) es metileno o metilenilo ($-CH_2-$).

Como se utiliza en este documento, el término "alquiltio" significa un grupo -S-alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo alquiltio es $-SCH_2CH_3$.

Tal y como se utiliza en este documento, el término "alquinilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y 2-20 átomos de carbono, incluyendo, de modo no taxativo, acetileno, 1-propileno, 2-propileno y similares. En algunas modalidadess, la cadena de alquilos tiene una longitud de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en este documento, el término "amidino" significa $-C(=NH)NH_2$.

Como se utiliza en este documento, el término "amino" significa $-NH_2$.

Como se utiliza en este documento, el término "aminoalcoxi" significa un grupo alcoxi sustituido por un grupo amino. Un ejemplo de un aminoalcoxi es $-OCH_2CH_2NH_2$.

Como se utiliza en este documento, el término "aminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido por un grupo amino. Un ejemplo de un aminoalquilo es $-CH_2CH_2NH_2$.

Como se utiliza en este documento, el término "aminosulfonilo" significa $-S(=O)_2NH_2$.

Como se utiliza aquí, el término "aminoalquiltio" significa un grupo alquiltio sustituido por un grupo amino. Un ejemplo de un aminoalquiltio es $-SCH_2CH_2NH_2$.

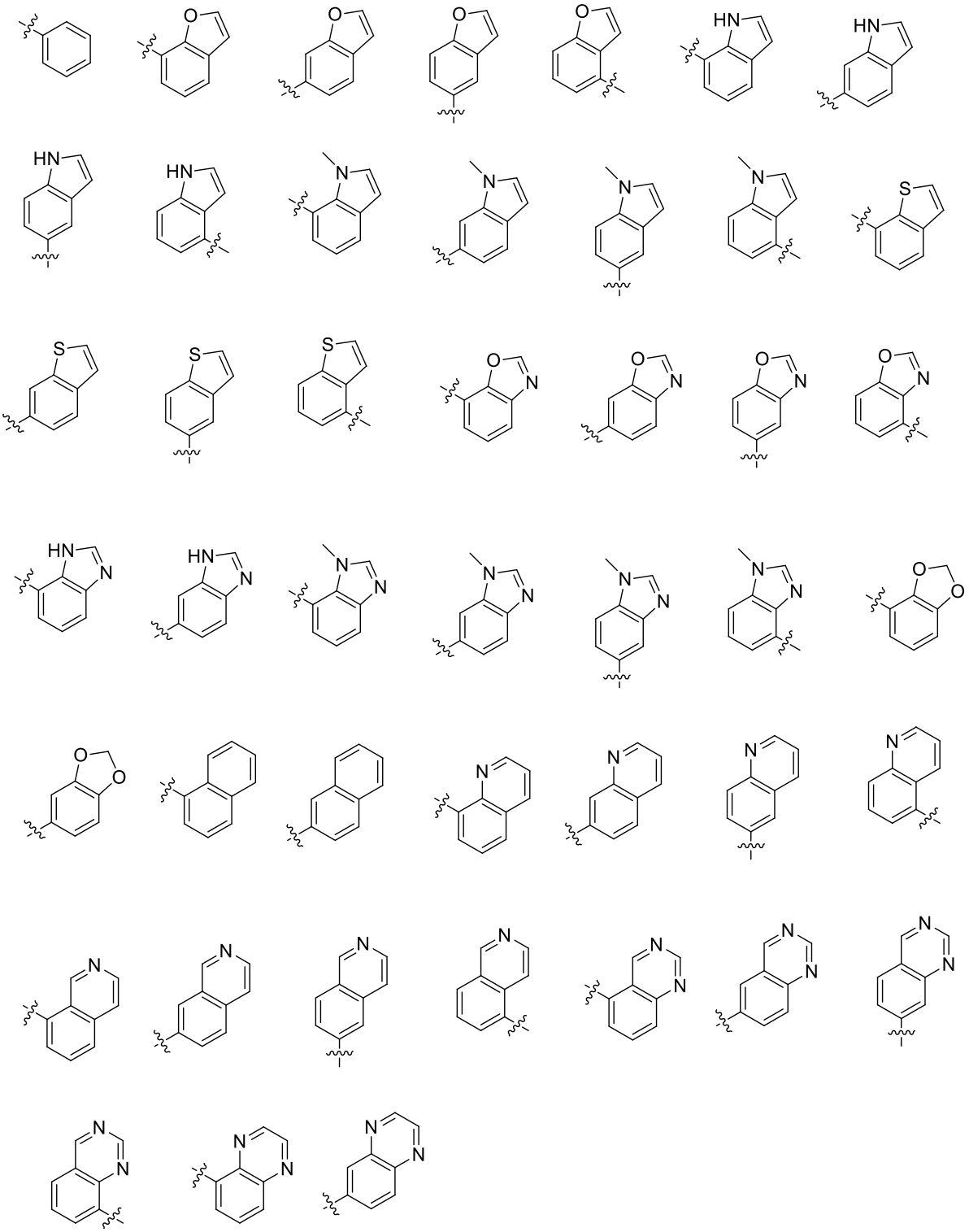
Como se utiliza en este documento, el término "anfifílico" significa una estructura tridimensional que tiene regiones hidrofóbicas e hidrofílicas separadas. Un compuesto anfifílico tiene adecuadamente la presencia de elementos tanto hidrófobos como hidrófilos.

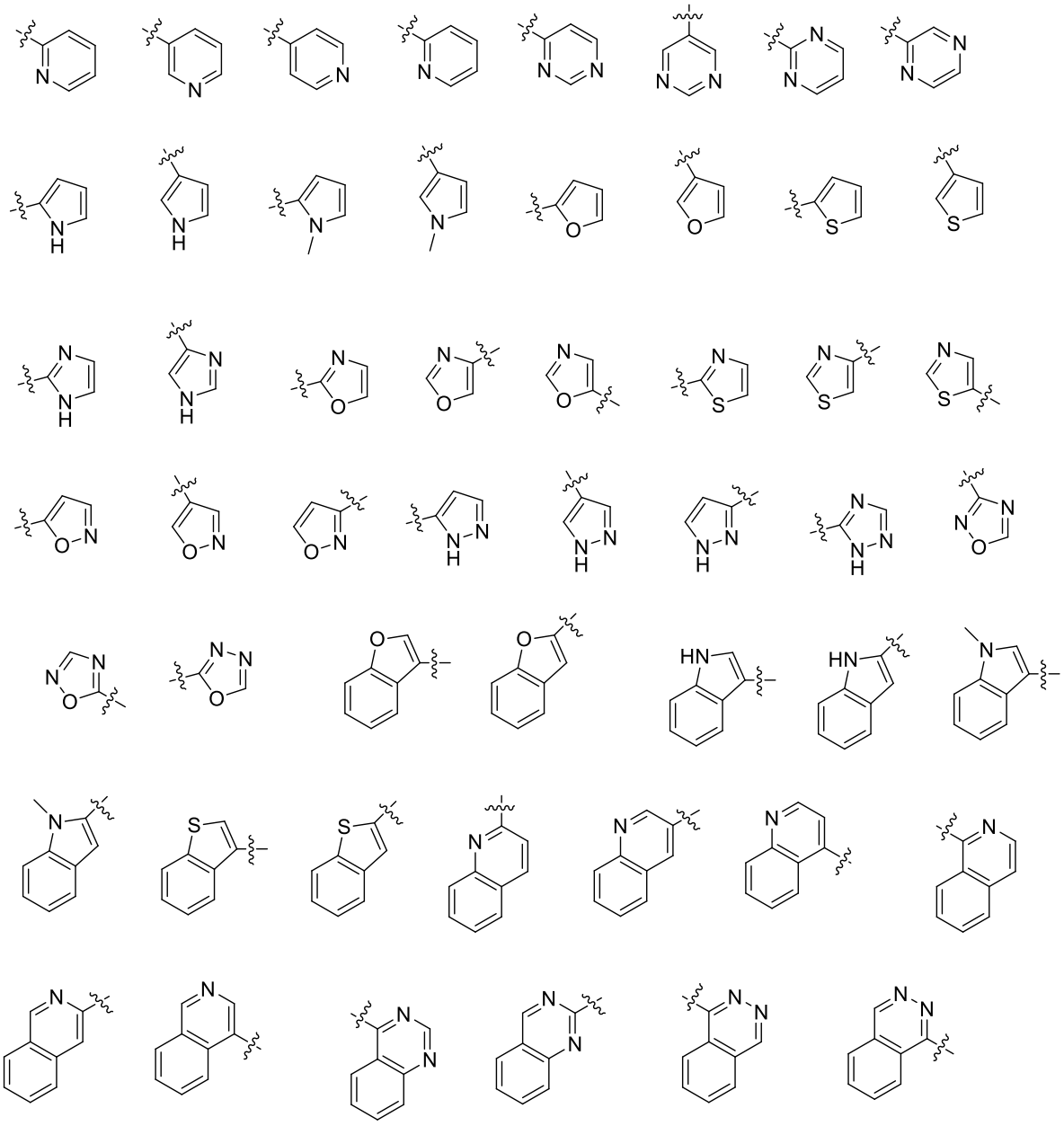
Como se utiliza en este documento, el término "animal" incluye, de modo no taxativo, humanos y vertebrados no humanos tales como animales salvajes, domésticos y de granja.

Como se utiliza en el presente documento, el término "antagonizar" o "antagonizante" significa reducir o eliminar por completo un efecto, tal como una actividad del receptor S1P1.

Tal y como se utiliza en el presente documento, la frase "cantidad eficaz de antirreceptor" de un compuesto puede medirse por la eficacia antirreceptora del compuesto. En algunas modalidades, una cantidad eficaz de antirreceptor inhibe una actividad del receptor en al menos un 10 %, en al menos un 20 %, en al menos un 30 %, en al menos un 40 %, en al menos un 50 %, en al menos un 60 %, en al menos un 70 %, en al menos un 80 %, en al menos un 90 %, o en al menos un 95 %. En algunas modalidades, una "cantidad eficaz de antirreceptor" es también una "cantidad terapéuticamente eficaz" en donde el compuesto reduce, elimina o modula al menos un efecto de un receptor S1P1. En algunas modalidades, el efecto es el de la beta-arrestina. En algunas modalidades, el efecto es el efecto mediado por la proteína G.

Como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" significa un hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico (p. ej., que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados). En algunas modalidades, los grupos arilo tienen de 6 a 20 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo y similares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo no taxativo:





Como se utiliza en el presente documento, el término "arilalquilo" significa un alquilo C_{1-6} sustituido con arilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "arilamino" significa un grupo amino sustituido por un grupo arilo. Un ejemplo de arilamino es -NH(fenilo).

Como se utiliza en el presente documento, el término "arileno" significa un grupo de enlace arilo, es decir, un grupo arilo que enlaza un grupo con otro grupo en una molécula.

Como se utiliza en este documento, el término "carbamoílo" significa $-C(=O)-NH_2$.

Como se utiliza en el presente documento, el término "carbociclo" significa un anillo cíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente átomos de O, S o N como parte del anillo. Los ejemplos de carbociclos incluyen, de modo no taxativo, ciclopentilo, ciclohexilo,

ciclopenta-1,3-dieno, fenilo y cualquiera de los heterociclos mencionados anteriormente.

Como se utiliza en el presente documento, el término "portador" significa un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra un compuesto. Los portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos también pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Como se utiliza en el presente documento, el término "compuesto" significa todos los estereoisómeros, tautómeros e isótopos de los compuestos descritos en el presente documento.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "crisis epiléptica parcial compleja" significa uno de los síntomas asociados a la epilepsia resistente al tratamiento, se refiere a una crisis epiléptica parcial con alteración de la conciencia, y es similar a una crisis que convencionalmente se ha denominado crisis psicomotriz o una crisis asociada a la epilepsia del lóbulo temporal. En el proyecto de clasificación internacional (1981), la crisis epiléptica parcial compleja se define como una crisis con alteración de la conciencia que presenta un electroencefalograma, durante una crisis, en donde la descarga eléctrica unilateral o bilateral se atribuye a un foco en una porción difusa o temporal o frontotemporal.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "que comprende" (y cualquier forma de comprender, como "comprender", "comprende" y "comprendido"), "que tiene" (y cualquier forma de tener, como "tener"), "que incluye" (y cualquier forma de incluir, como "incluye"), o "que contiene" (y cualquier forma de contener, como "contiene"), son inclusivos o de terminación abierta y no excluyen elementos adicionales no presentados ni etapas del método.

Como se utiliza en el presente documento, el término "poner en contacto" significa unir dos elementos en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" un compuesto del receptor S1P1 con un receptor S1P1 en un individuo, paciente o célula incluye la administración del compuesto a un individuo o paciente, como un ser humano, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene el receptor S1P1.

Como se utiliza en este documento, el término "epilepsia de la corteza" significa un tipo de epilepsia resistente al tratamiento, es una epilepsia que tiene un foco en la corteza cerebral y se clasifica como epilepsia sintomática que pertenece a las epilepsias y síndromes relacionados con la localización (focales) en la clasificación internacional de epilepsia. En la clasificación internacional, las crisis asociadas con la epilepsia de la corteza se clasifican como crisis parciales simples, que son crisis parciales sin reducción de la conciencia. En consecuencia, un electroencefalograma

tomado durante una crisis epiléptica asociada con la epilepsia de la corteza (no siempre registrada en el cuero cabelludo) exhibe una descarga eléctrica contralateral localizada del campo cortical correspondiente. La epilepsia de la corteza se clasifica como epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo parietal o epilepsia del lóbulo occipital.

Como se utiliza en el presente, el término "ciano" significa -CN.

Como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados que contienen hasta 20 átomos de carbono formadores de anillos. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos tales como sistemas de anillos fusionados, sistemas de anillos con puente y sistemas de anillos espiro. En algunas modalidades, los sistemas de anillos policíclicos incluyen 2, 3 o 4 anillos fusionados. Un grupo cicloalquilo puede contener de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 3 a 6, de 4 a 6, de 3 a 5 o 5 o 6 átomos de carbono formadores de anillos. Los átomos de carbono formadores de anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfuro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (que tienen un enlace en común) con el anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de pentano, penteno, hexano y similares (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, o 1H-inden-2(3H)-ona-1-ilo).

Como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilalquilo" significa un alquilo C_{1-6} sustituido por cicloalquilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "dialquilamino" significa un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo, cada uno tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en este documento, el término "diazamino" significa $-N(NH_2)_2$.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "epilepsia", "crisis epilépticas" y "síndromes epilépticos" pretenden incluir todos los tipos conocidos de crisis y síndromes epilépticos, incluidos; crisis parciales, incluyendo crisis simples, complejas y parciales que evolucionan a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis generalizadas, tanto convulsivas como no convulsivas y crisis epilépticas no clasificadas.

Como se utiliza en el presente documento, el término "facialmente anfifílico" o "anfifilicidad facial" significa compuestos con cadenas laterales polares (hidrofílicas) y no polares (hidrofóbicas) que adoptan conformaciones que conducen a la segregación de cadenas laterales polares y no polares en caras opuestas o regiones separadas de la estructura o molécula.

Como se utiliza en este documento, el término "guanidino" significa $-NH(=NH)NH_2$.

Como se utiliza en el presente documento, el término "halo" significa grupos halógenos que incluyen, entre otros, flúor, cloro, bromo e yodo.

Como se utiliza en este documento, el término "haloalcoxi" significa un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es OCF_3.

Como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo C_{1-6}que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, de modo no taxativo, CF_3, C_2F_5, CH_2F, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, CH_2CF_3y similares.

Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilo" significa un heterociclo aromático que tiene hasta 20 átomos formadores de anillos (p. ej., C) y que tiene al menos un heteroátomo miembro del anillo (átomo formador de anillos) como azufre, oxígeno o nitrógeno. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene al menos uno o más átomos formadores de anillos de heteroátomos, cada uno de los cuales es, independientemente, azufre, oxígeno o nitrógeno. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 3 a 20 átomos formadores de anillos, de 3 a 10 átomos formadores de anillos, de 3 a 6 átomos formadores de anillos o de 3 a 5 átomos formadores de anillos. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo contiene de 2 a 14 átomos de carbono, de 2 a 7 átomos de carbono o de 5 a 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos o de 1 o 2 heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo (como indol-3-ilo) pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, piranilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiantrenilo, pirazolilo, indolizinilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furanilo, fenoxazinilo y similares. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 5-amino-1,2,4-triazol, imidazol, oxazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2, 4-oxadiazol, 3-amino-1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, piridina y 2-aminopiridina.

Como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo heteroarilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilamino" significa un grupo amino sustituido por un grupo heteroarilo. Un ejemplo de heteroarilamino es -NH-(2-piridilo).

Tal y como se utiliza en este documento, el término "heteroarileno" significa un grupo de enlace heteroarilo, es decir, un grupo heteroarilo que enlaza un grupo con otro grupo en una molécula.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heterociclo" o "anillo heterocíclico" significa un sistema de anillos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos de 5 a 7 miembros o de 7 a 10 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre N O y S, y en donde los heteroátomos N y S pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo N puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente esté fusionado a un anillo de benceno. Particularmente útiles son los anillos que contienen un oxígeno o azufre, uno a tres átomos de nitrógeno, o un oxígeno o azufre combinado con uno o dos átomos de nitrógeno. El anillo heterocíclico puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, entre otros, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo y oxadiazolilo. Morfolino es lo mismo que morfolinilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" significa heterociclos no aromáticos que tienen hasta 20 átomos formadores de anillos, incluidos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados, en donde uno o más de los átomos de carbono formadores de anillos se reemplazan por un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (p. ej., sistemas fusionados, puenteados o espiro). En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o de 3 a 20 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 14 átomos formadores de anillos, de 3 a 7 átomos formadores de anillos o de 5 a 6 átomos formadores de anillos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, o 1 o 2 heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 triples enlaces. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, entre otros, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, pirrolidin-2-ona-3-ilo y similares. Además, los átomos de carbono que forman el anillo y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido. Por ejemplo, un átomo

de S que forma un anillo puede sustituirse por 1 o 2 oxo (formar un S(O) o $S(O)_2$). Por otro ejemplo, un átomo de C que forma un anillo puede ser sustituido por oxo (formar carbonilo). También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (que tienen un enlace en común) con el anillo heterocíclico no aromático, incluidos, entre otros, piridinilo, tiofenilo, ftalimidilo, naftalimidilo y benzoderivados de heterociclos. tales como indoleno, isoindoleno, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-5-ilo, 5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona-5-ilo, isoindolin-1-ona-3-ilo y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona-3ilo. Los átomos de carbono que forman el anillo y los heteroátomos del grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo o sulfido.

Como se utiliza en el presente documento, el término "heterocicloalquilalquilo" significa un alquilo C_{1-6} sustituido por heterocicloalquilo.

Como se utiliza en este documento, el término "hidroxi" o "hidroxilo" significa un grupo -OH.

Como se utiliza aquí, el término "hidroxialquilo" o "hidroxilalquilo" significa un grupo alquilo sustituido por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de un hidroxilalquilo incluyen, de modo no taxativo, $-CH_2OH$ y $-CH_2CH_2OH$.

Como se utiliza en este documento, el término "individuo" o "paciente", utilizado de manera intercambiable, significa cualquier animal, incluidos los mamíferos, como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, como los humanos.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "inhibir la actividad", como la actividad enzimática o del receptor, significa reducir en cualquier cantidad medible la actividad de una enzima o receptor, como el receptor S1P1.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "actividad activadora", como la actividad enzimática o del receptor, significa aumentar en cualquier cantidad medible la actividad de una enzima o receptor, como el receptor S1P1.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "que lo necesite" significa que se ha identificado que el animal o mamífero tiene la necesidad del método o tratamiento particular. En algunas modalidades, la identificación puede ser por cualquier medio de diagnóstico. En cualquiera de los métodos y tratamientos descritos en el presente documento, el animal o mamífero puede necesitarlos. En algunas modalidades, el animal o mamífero está en un entorno o viajará a un entorno en donde prevalece una enfermedad, trastorno o afección particular. En algunas modalidades, el sujeto o paciente que "lo necesita" es un sujeto al que se le ha diagnosticado, o se sospecha que tiene, epilepsia o un síndrome de epilepsia. En algunas modalidades, el sujeto o paciente que "lo necesita" ha tenido una crisis epiléptica. En algunas modalidades, el sujeto o paciente que "lo necesita" actualmente tiene una crisis epiléptica cuando los compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento se administran o utilizan en los métodos

descritos en la presente.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "gelificable *in situ*" significa que abarca no solo líquidos de baja viscosidad que forman geles al entrar en contacto con el ojo o con líquido lagrimal en el exterior del ojo, sino también líquidos más viscosos como semifluidos y geles tixotrópicos que exhiben una viscosidad o rigidez de gel sustancialmente aumentada tras la administración en el ojo.

Como se utiliza en este documento, la frase "entero de X a Y" significa cualquier número entero que incluye los puntos finales. Por ejemplo, la frase "entero de X a Y" significa 1, 2, 3, 4 o 5.

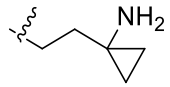
Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "epilepsia resistente al tratamiento" se refiere a epilepsias o convulsiones asociadas con las mismas correspondientes a las siguientes cuatro epilepsias o convulsiones asociadas con las mismas:

(1) epilepsias difíciles de tratar en donde la supresión de las convulsiones asociadas con las mismas no puede controlarse mediante un tratamiento farmacéutico convencional (Masako WATANABE, et al., Igaku-no Ayumi, 183(1):103-108, 1997); (2) epilepsias correspondientes a los siguientes (a) a (c): (a) epilepsias relacionadas con la localización tales como epilepsias del lóbulo temporal y epilepsias corticales; (b) epilepsias generalizadas y epilepsia mioclónica; y (c) epilepsias y síndromes indeterminados, ya sean focales o generalizados, como la epilepsia mioclónica grave; (3) convulsiones asociadas con las epilepsias resistentes al tratamientos descritas anteriormente que incluyen convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas, convulsiones de ausencia atípicas, convulsiones atónicas, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas y convulsiones generalizadas secundarias; y (4) epilepsias tales como epilepsias posteriores a cirugía cerebral, epilepsias traumáticas y epilepsias recidivantes posteriores a cirugía por epilepsia. Las características de la epilepsia resistente al tratamiento incluyen una alta incidencia de convulsiones parciales seguidas de una crisis epiléptica generalizada (particularmente epilepsia del lóbulo temporal), alta incidencia de epilepsia sintomática causada por una lesión orgánica en el cerebro y ausencia prolongada de tratamiento desde el inicio hasta la consulta de un especialista y alta ocurrencia de convulsiones; y alta ocurrencia de estado epiléptico en la anamnesis. Es probable que el lóbulo temporal sea una parte del cerebro responsable de la epilepsia resistente al tratamiento. Se indica que la epilepsia se vuelve más resistente al tratamiento cambiando la naturaleza de la misma y evolucionando a medida que se repiten las convulsiones adquiridas. La epilepsia resistente al tratamiento se clasifica en tres tipos clínicos: (a) epilepsias y síndromes relacionados con la localización que incluyen epilepsias del lóbulo temporal, epilepsias del lóbulo frontal y epilepsias multilobulares en donde las epilepsias del lóbulo temporal y las epilepsias del lóbulo frontal son ejemplos típicos de epilepsia resistente al tratamiento y epilepsia multilobular y se consideran causadas por dos o más lóbulos; (b) epilepsias

generalizadas y síndromes que incluyen epilepsia mioclónica; y (c) epilepsias y síndromes indeterminados, ya sean focales o generalizados, incluida la epilepsia mioclónica grave, que presenta una variedad de tipos de convulsiones, incluidas las convulsiones tónico-clónicas que ocurren con frecuencia y que a menudo conducen al estado. Se requiere un tratamiento especial realizado por un especialista en epilepsia (Masako WATANABE, et al., Igakuno Ayumi, 183(1):103-108, 1997). Como se utiliza en el presente documento, el término "aislado" significa que los compuestos descritos en el presente documento se separan de otros componentes de (a) una fuente natural, como una planta o una célula, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética, como mediante técnicas convencionales.

Como se utiliza en este documento, el término "mamífero" significa un roedor (es decir, un ratón, una rata o un conejillo de Indias), un mono, un gato, un perro, una vaca, un caballo, un cerdo o un ser humano. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

Como se utiliza en este documento, el término "N-alquilo" se refiere a una cadena de alquilo que está sustituida con un grupo amina. Los ejemplos no taxativos incluyen, de modo no taxativo



y similares. La cadena de alquilo puede ser lineal, ramificada, cíclica o cualquier combinación de estas. En algunas modalidades, el alquilo comprende de 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, o 1-2 carbonos.

Como se utiliza en este documento, el término "nitro" significa $-NO_2$.

Como se utiliza en este documento, el término "n-miembro", en donde n es un número entero, describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en un resto, en donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, la piridina es un ejemplo de anillo heteroarilo de 6 miembros y el tiofeno es un ejemplo de anillo heteroarilo de 5 miembros.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "oftálmicamente aceptable" significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre el ojo tratado o el funcionamiento de este, o sobre la salud general del sujeto que se está tratando. Sin embargo, se reconocerá que los efectos transitorios, como una irritación leve o una sensación de "escozor", son comunes con la administración oftálmica tópica de fármacos y la existencia de tales efectos transitorios no es incompatible con la composición, formulación o ingrediente (p. ej., excipiente) en cuestión, siendo "oftálmicamente aceptable" como se define en el presente documento.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye átomos y restos tanto sustituidos como no sustituidos. Un átomo o resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o resto designado se puede reemplazar con una selección de los grupos sustituyentes indicados, siempre

que no se exceda la valencia normal del átomo o resto designado, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo está opcionalmente sustituido, entonces 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono pueden reemplazarse con grupos sustituyentes.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" significa aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para utilizar en contacto con tejidos humanos y animales. En algunas modalidades, "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos.

En algunas modalidades, la sal de un compuesto descrito en el presente documento es una sal farmacéuticamente aceptable de este. Como se utiliza en el presente documento, la frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" incluye, entre otros, sales de grupos ácidos o básicos. Los compuestos de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables que incluyen, entre otros, sulfúrico, tiosulfúrico, cítrico, maleico, acético, oxálico, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, borato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, bicarbonato, malonato, mesilato, esilato, napsidisilato, tosilato, besilato, ortofosfato, trifluoroacetato y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con varios cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen, de modo no taxativo, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, amonio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro. Las presentes modalidades también incluyen sales de amonio cuaternario de los compuestos descritos en el presente documento, en donde los compuestos tienen uno o más restos de amina terciaria.

Como se utiliza en este documento, el término "fenilo" significa $-C_6H_5$. Un grupo fenilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes adecuados.

Como se utiliza en este documento, el término "profármaco" significa un derivado de un fármaco de acción directa conocido, cuyo derivado tiene características de administración mejoradas

y valor terapéutico en comparación con el fármaco, y se transforma en el fármaco activo mediante un proceso enzimático o químico.

Como se utiliza en este documento, el término "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de un compuesto descrito en este documento por peso del aislado.

Como se utiliza en este documento, la frase "sales de amonio cuaternario" significa derivados de los compuestos descritos con uno o más restos de amina terciaria en donde al menos uno de los restos de amina terciaria en el compuesto original se modifica convirtiendo el resto de amina terciaria en un resto de catión de amonio cuaternario mediante alquilación (y los cationes se equilibran con aniones como Cl^-, CH_3COO^- y CF_3COO^-), por ejemplo, metilación o etilación.

Como se utiliza en este documento, el término "semicarbazona" significa $=NNHC(=O)NH_2$.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "agente solubilizante" significa agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del fármaco.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término " crisis epiléptica generalizada secundaria" significa uno de los síntomas asociados con la epilepsia resistente al tratamiento, es un tipo de crisis epiléptica parcial que exhibe un síndrome clínico y una característica del electrocefalograma observada como excitación de las neuronas que muestra el inicio de una crisis epiléptica en un porción limitada de un hemisferio cerebral. La crisis epiléptica generalizada secundaria se inicia como una crisis epiléptica parcial simple (sin alteración de la conciencia) o una crisis epiléptica parcial compleja (con alteración de la conciencia), y evoluciona a una crisis epiléptica general inducida a través de la generalización secundaria. El síntoma principal de la misma es una crisis epiléptica tal como una crisis epiléptica tónico-clónica, una crisis epiléptica tónica o una crisis epiléptica clónica.

Como se utiliza en este documento, el término "solución/suspensión" significa una composición líquida en donde una primera porción del agente activo está presente en solución y una segunda porción del agente activo está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida.

Como se utiliza en el presente documento, el término "epilepsia del lóbulo temporal", que es un tipo de epilepsia resistente al tratamiento, es una epilepsia que tiene un foco convulsivo en el lóbulo temporal y se clasifica en epilepsias sintomáticas y relacionadas con la localización, que también incluyen epilepsias del lóbulo frontal, epilepsias del lóbulo parietal y epilepsias del lóbulo occipital, según la clasificación internacional de epilepsia. Los síndromes de la epilepsia del lóbulo temporal varían de acuerdo con el sitio de foco localizado y el tipo de propagación de la crisis epiléptica, ya que el lóbulo temporal tiene una estructura anatómicamente compleja que incluye neocorteza, alocorteza y paleocorteza. La epilepsia del lóbulo temporal, como se definió previamente

como una crisis psicomotora, causa principalmente crisis epilépticas parciales complejas como crisis observadas clínicamente, y también provoca crisis parciales simples, crisis generalizadas secundarias y combinaciones de estas. Las convulsiones parciales simples incluyen síntomas autonómicos y mentales y síntomas sensoriales como el olfato, la audición o la visión, a veces concomitantes con síntomas de experiencias como *deja-vu* y *jamais-vu*. Las crisis epilépticas parciales complejas a menudo exhiben una interrupción del movimiento seguida de un automatismo de la función alimentaria y se dividen en convulsiones de la amígdala-hipocampo y convulsiones del lóbulo temporal lateral, según la localización. En el caso de la epilepsia del lóbulo temporal, el 70-80 % de las convulsiones son convulsiones del hipocampo, en donde el aura, la interrupción del movimiento, el automatismo de los labios y la nubosidad de la conciencia se desarrollan sucesivamente para provocar amnesia. Cuando el foco está en la amígdala, se provocan síntomas autonómicos como disforia en el epigastrio; fobia; y alucinaciones olfativas. Las convulsiones del lóbulo temporal lateral incluyen ilusión auditiva, alucinaciones y un estado de ensoñación y alteración del habla cuando el foco está en el hemisferio dominante. La epilepsia del lóbulo temporal exhibe un estado similar a la psicosis a largo plazo además de otros síntomas y un trastorno de reconocimiento y memoria con más frecuencia que otras epilepsias (Diccionario médico, Nanzando). El tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal se realiza mediante farmacoterapia empleando una dosis máxima de una combinación de fármacos, o mediante tratamiento quirúrgico.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "sustancialmente aislado" significa un compuesto que está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en donde se forma o detecta.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "sustituyente adecuado" o "sustituyente" significa un grupo que no anula la utilidad sintética o farmacéutica de los compuestos descritos en el presente documento o los intermedios útiles para prepararlos. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, de modo no taxativo: alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, arilo C_5-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroarilo C_3-C_5, cicloalquilo C_3-C_6, ariloxi C_5-C_6, -CN, -OH, oxo, halo, haloalquilo, -NO_2, -CO_2H, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_8), -N(alquilo C_1-C_8)$_2$, -NH(arilo C_6), -N(arilo C_5-C_6)$_2$, -CHO, -CO(alquilo C_1-C_6), -CO((arilo C_5-C_6)), -CO_2((alquilo C_1-C_6)), y -CO_2((arilo C_5-C_6)). Un experto en la técnica puede elegir fácilmente un sustituyente adecuado basándose en la estabilidad y la actividad farmacológica y sintética de los compuestos descritos en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por parte de un investigador, veterinario, médico u otro clínico. El efecto terapéutico depende del trastorno que se esté tratando o del efecto biológico deseado. Como tal, el efecto terapéutico puede ser una

disminución en la gravedad de los síntomas asociados con el trastorno y/o la inhibición (parcial o completa) de la progresión del trastorno, o un mejor tratamiento, curación, prevención o eliminación de un trastorno, o efectos secundarios. La cantidad necesaria para provocar la respuesta terapéutica se puede determinar en función de la edad, salud, tamaño y sexo del sujeto. Las cantidades óptimas también pueden determinarse basándose en el seguimiento de la respuesta del sujeto al tratamiento.

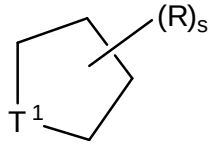
Como se utiliza en este documento, el término "epilepsia traumática", que es un tipo de epilepsia resistente al tratamiento, en un sentido amplio, se divide en dos epilepsias, es decir, "epilepsia temprana" y "epilepsia tardía". La "epilepsia temprana" es causada por la estimulación del cerebro inducida por convulsiones dentro de una semana después de sufrir un trauma, y no es una verdadera epilepsia. En cambio, la "epilepsia tardía" es una verdadera epilepsia que se produce una o más semanas después de sufrir un trauma. La mayoría de las epilepsias traumáticas están causadas por la formación de un foco en una porción de la corteza lesionada traumáticamente, y se consideran ejemplos típicos de epilepsias parciales.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar", "tratado" o "tratando" significan tanto el tratamiento terapéutico como las medidas profilácticas en donde el objetivo es ralentizar (disminuir) una condición, trastorno o enfermedad fisiopatológica no deseada, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, alivio de los síntomas; disminución de la extensión de la condición, trastorno o enfermedad; estado de condición, trastorno o enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora); retraso en el inicio o ralentización de la condición, trastorno o progresión de la enfermedad; mejora de la condición, trastorno o estado de enfermedad o remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable; una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente perceptible por el paciente; o mejora de la condición, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Por lo tanto, "tratamiento de la epilepsia" o "tratamiento de epilepsia" significa una actividad que alivia o mejora cualquiera de los fenómenos primarios o síntomas secundarios asociados con la epilepsia u otra condición descrita en el presente.

Como se utiliza en este documento, el término "ureido" significa -NHC(=O)-NH_2.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos se pueden describir en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que las modalidades incluyan todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6}" pretende específicamente describir individualmente metilo, etilo, propilo, alquilo C_4, alquilo C_5 y alquilo C_6.

Para compuestos en donde una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser

un resto diferente seleccionado del grupo Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe una estructura que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados de los grupos Markush definidos para R. En otro ejemplo, cuando se designa un sustituyente opcionalmente múltiple en la forma, por ejemplo, 

, entonces se entiende que el sustituyente R puede aparecer s cantidad de veces en el anillo, y R puede ser un resto diferente en cada aparición. En el ejemplo anterior, en donde la variable T^1 se define para incluir hidrógenos, como cuando T^1 es CH_2, NH, etc., cualquier H puede reemplazarse con un sustituyente.

Se aprecia además que ciertas características descritas en el presente documento, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de modalidades separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola modalidad. Por el contrario, varias características, que se describen, por brevedad, en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Se entiende que las presentes modalidades abarcan el uso, cuando corresponda, de estereoisómeros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos, así como mezclas de estos. Además, se entiende que los estereoisómeros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos y sus mezclas están dentro del alcance de las modalidades. A modo de ejemplo no taxativo, la mezcla puede ser un racemato o la mezcla puede comprender proporciones desiguales de un estereoisómero particular sobre otro. Además, los compuestos se pueden proporcionar como estereoisómeros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos sustancialmente puros (tales como epímeros).

Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (p. ej., tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están destinados a estar incluidos dentro del alcance de las modalidades a menos que se indique lo contrario. Los compuestos que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos de preparación de formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares, también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se proporcionan en el presente documento. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos también se incluyen dentro de las presentes modalidades y se pueden aislar como una mezcla de

isómeros o como formas isoméricas separadas. Cuando un compuesto capaz de estereoisomerismo o isomería geométrica se designa en su estructura o nombre sin referencia a configuraciones R/S o cis/trans específicas, se pretende que se contemplen todos esos isómeros.

En algunas modalidades, la composición comprende un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene una pureza enantiomérica de al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % o el 100 %, lo que significa que la relación de un enantiómero con respecto al otro en la composición es de al menos 90:1, al menos 95:1, al menos 98:1 o al menos 99:1, o está completamente en forma de un enantiómero sobre el otro.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, HPLC quiral, recristalización fraccionada utilizando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada incluyen, entre otros, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico y los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, como el ácido β-camforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen, entre otros, formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (p. ej., formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares. La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina). Las composiciones de disolventes de elución adecuadas pueden ser determinadas por un experto en la técnica.

Los compuestos también pueden incluir formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen, entre otros, pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactama-lactima, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina-imina y formas anulares en donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico que incluye, de modo no taxativo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar bloqueadas estéricamente en una forma por sustitución apropiada.

Los compuestos también incluyen hidratos y solvatos, así como formas anhidras y no solvatadas.

Los compuestos también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en

los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

En algunas modalidades, los compuestos, o sus sales, se aíslan sustancialmente. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, o al menos al menos aproximadamente el 99 % en peso del compuesto, o sal de este. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son habituales en la técnica.

Si bien los compuestos descritos son adecuados, se pueden incorporar otros grupos funcionales en el compuesto con la expectativa de resultados similares. En particular, se prevé que las tioamidas y los tioésteres tengan propiedades muy similares. La distancia entre los anillos aromáticos puede afectar el patrón geométrico del compuesto y esta distancia puede alterarse incorporando cadenas alifáticas de longitud variable, que pueden estar opcionalmente sustituidas o pueden comprender un aminoácido, un ácido dicarboxílico o una diamina. La distancia y la orientación relativa de los monómeros dentro de los compuestos también se pueden alterar reemplazando el enlace amida con un sustituto que tenga átomos adicionales. Por lo tanto, reemplazar un grupo carbonilo con un dicarbonilo altera la distancia entre los monómeros y la propensión de la unidad dicarbonilo para adoptar una antidisposición de los dos restos carbonilo y alterar la periodicidad del compuesto. El anhídrido piromelítico representa otra alternativa a los enlaces amida simples, que pueden alterar la conformación y las propiedades físicas del compuesto. Los métodos modernos de química orgánica en fase sólida (E. Atherton y RC Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach IRL Press Oxford 1989) ahora permiten la síntesis de compuestos homodispersos con pesos moleculares cercanos a los 5000 Dalton. Otros patrones de sustitución son igualmente eficaces.

Los compuestos también incluyen derivados denominados profármacos.

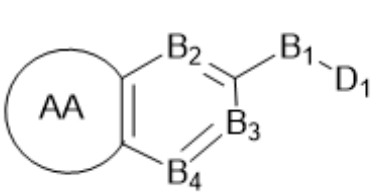
Los compuestos que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia aquí a un compuesto que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno pueden oxidarse para formar un N-óxido. Los ejemplos de N-óxidos incluyen N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante como el peróxido de hidrógeno o un perácido (p. ej., un ácido peroxicarboxílico) (véase, Advanced Organic Chemistry,

por Jerry March, 4a edición, Wiley Interscience).

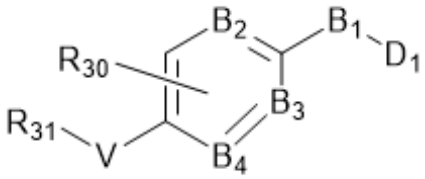
Se proporcionan modalidades de varios compuestos y sales de estos para métodos de tratamiento o prevención de una convulsión, una crisis epiléptica o un síndrome relacionado con la epilepsia en un sujeto como se describe en el presente documento. Cuando una variable no se mencione específicamente, la variable puede ser cualquier opción descrita en este documento, excepto que se indique lo contrario o lo dicte el contexto.

En algunas modalidades, el compuesto es como se describe en las reivindicaciones no taxativas e ilustrativas adjuntas, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula I o la fórmula II, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



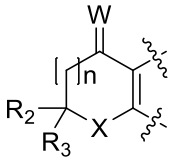
Fórmula I o

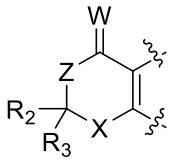


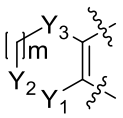
Fórmula II

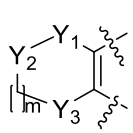
,

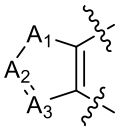
en donde:

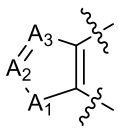
AA es 

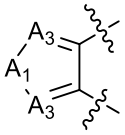
, 

, 

, 

, 

, 

o 

;

W es O, S o NR1;

X es O, S o NR_4;

V es O, S o NR_{32};

Z es CHR_{42} o NR_{43};

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

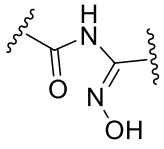
Y_1 e Y_2 son independientemente O, S, NR_5, C=O, C=S o $C=NR_6$;

Y_3 es O, S, CH_2, o NR_{34};

m es 0, 1, 2 o 3;

A_1 es O, S, NR_7, C=O, o C=S;

A_2 y A_3 son independientemente CR_{29} o N;



B_1 es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, un carbociclo o ;

B_2, B_3 y B_4 son independientemente CR_{38} o N;

D_1 es H, OH, NH_2, NO_2, ciclo, grupo arilo opcionalmente sustituido, alcohol alquílico ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo;

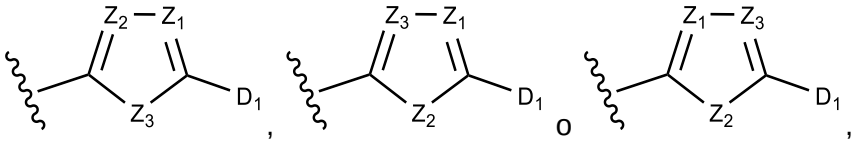
R_2 y R_3 son independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o R_2 y R_3 son juntos cicloalquilo opcionalmente sustituido, o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{38}, y R_{43} son independientemente H, OH, NH_2, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido.

R_{30} es independientemente H, CN, CF_3, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido o haloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{42} es independientemente Br, Cl, F, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, D_1 y B_1 son:



en donde:

Z_1 y Z_2 son independientemente N o CR_{39};

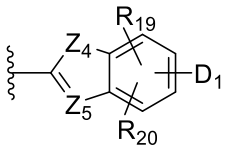
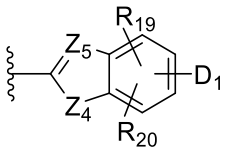
Z_3 es O, S o NR_{27};

R_{27} y R_{39} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, y

D_1 es H, OH, NH_2, NO_2, ciclo, grupo arilo opcionalmente sustituido, alcohol alquílico ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo,

alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo.

En algunas modalidades, uno de Z_1 y Z_2 es N. En algunas modalidades, tanto Z_1 como Z_2 son N. En algunas modalidades, Z_3 es O.

En algunas modalidades de los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, de Fórmula I o Fórmula II, D_1 y B_1 tienen una fórmula de  o 

en donde:

Z_4 es O, S o NR_{28};

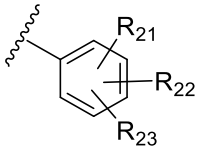
Z_5 es N o CH;

R_{19} y R_{20} son cada uno independientemente H, OH, NH_2, NO_2, ciclo, arilo, alcohol alquílico ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito, o alquilsulfanilo; o dos de R_{19} y R_{20} juntos forman un arilo o ciclo que está unido a uno o más de los átomos de B_1;

R_{28} es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, y

D_1 es H, OH, NH_2, NO_2, ciclo, grupo arilo opcionalmente sustituido, alcohol alquílico ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo.

En algunas modalidades, Z_5 es N. En algunas modalidades, Z_4 es O. En algunas modalidades, Z_5 es N y Z_4 es O.

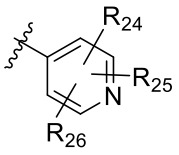
En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, D_1 es 

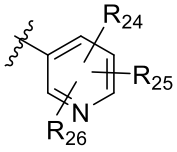
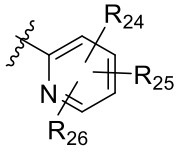
en donde R_{21}, R_{22}, y R_{23} son cada uno independientemente H, OH, NH_2, NO_2, ciclo, arilo, alcohol alquílico ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo; o dos de R_{21}, R_{22}, y R_{23} juntos forman un arilo o ciclo que está unido a uno o más de los átomos de D_1.

En algunas modalidades, uno de R_{21}, R_{22} y R_{23} es H. En algunas modalidades, dos de R_{21}, R_{22} y R_{23} son H. En algunas modalidades, R_{23} es Me, OH, NH2, Cl, $NHSO_2Me$, SO_2NH_2, NH(CO)Me o $(CO)NH_2$. En algunas modalidades, R_{21} y R_{22} son H y R_{23} es Me, OH, NH2, Cl, $NHSO_2Me$, SO_2NH_2, NH(CO)Me o $(CO)NH_2$.

En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, D_1 es arilo opcionalmente

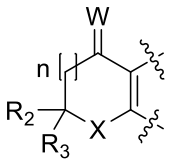
sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, D_1 es  ,

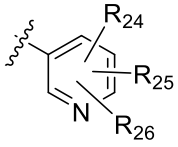
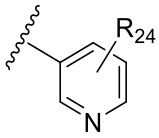
 , o 

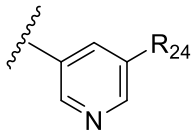
en donde R_{24}, R_{25}, y R_{26} son cada uno independientemente H, OH, NH_2, NO_2, ciclo (*p. ej.*, carbociclo o heterociclo), arilo, alcohol alquílico ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo; o dos de R_{24}, R_{25}, y R_{26} juntos forman un arilo o ciclo que está unido a uno o más de los átomos de D_1.

En algunas modalidades, uno de R_{24}, R_{25}, y R_{26} es H. En algunas modalidades, dos de R_{24}, R_{25}, y R_{26} son H. En algunas modalidades, R_{26} es H, Me, OH, CF_3, o OMe. En algunas modalidades, R_{24} y R_{25} son H y R_{26} es H, Me, OH, CF_3u OMe.

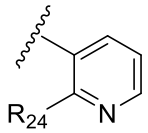
En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, AA es  , en donde las variables son como se definen en las modalidades precedentes.

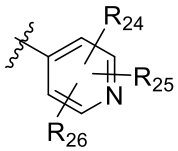
En algunas modalidades, W es O. En algunas modalidades, X es O. En algunas modalidades, R_2 y R_3 son independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alxcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_2 y R_3 son los mismos. En algunas modalidades, R_2 y R_3 son etilo.

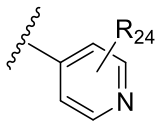
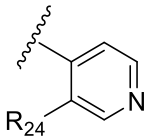
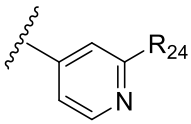
En algunas modalidades, D_1 es  . En algunas modalidades, uno de R_{24}, R_{25} y R_{26} es H. En algunas modalidades, dos de R_{24}, R_{25} y R_{26} son H y el otro miembro es como se define en este documento. En algunas modalidades, D_1 es  . En algunas modalidades, D_1 es



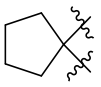
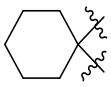
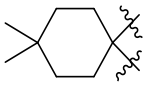
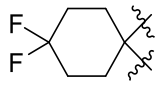
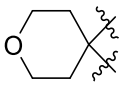
.

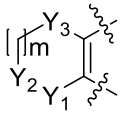
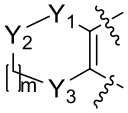
En algunas modalidades, R_{24} es H. En algunas modalidades, R_{24} es OH. En algunas modalidades, D_1 es  . En algunas modalidades, R_{24} es OMe.

En algunas modalidades, D_1 es  . En algunas modalidades, uno de R_{24}, R_{25} y R_{26} es H. En algunas modalidades, dos de R_{24}, R_{25} y R_{26} son H y el otro miembro es como se define en este documento.

En algunas modalidades, D_1 es  . En algunas modalidades, D_1 es  . En algunas modalidades, D_1 es  . En algunas modalidades, R_{24} es halido. En algunas modalidades, R_{24} es F.

En algunas modalidades, R_{24} es Me. En algunas modalidades, R_{24} es OMe. En algunas modalidades, R_{24} es OH.

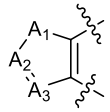
En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, R_2 y R_3 juntos son  ,  ,  ,  , o  . En algunas modalidades, n es 1.

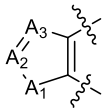
En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, AA es  o  , en donde las variables son como se definen en las modalidades anteriores.

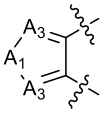
En algunas modalidades, Y_1 es NR_5. En algunas modalidades, R_5 es H.

En algunas modalidades, Y_2 es $C=NR_6$. En algunas modalidades, R_6 es H.

En algunas modalidades, Y_2 es C=O. En algunas modalidades, Y_3 es O. En algunas modalidades, Y_3 es CH_2. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1.

En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, AA es 

, 

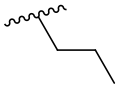
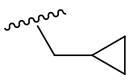
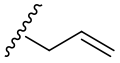
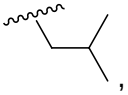
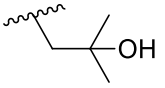


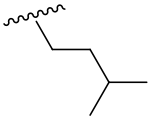
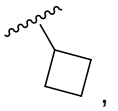
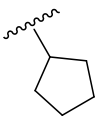
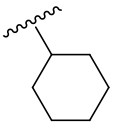
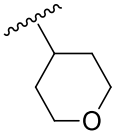
o , en donde las variables son como se definen en las modalidades anteriores.

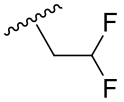
En algunas modalidades, A_1 es O. En algunas modalidades, A_1 es S. En algunas modalidades, A_2 es N. En algunas modalidades, A_3 es N. En algunas modalidades, A_3 es CR_{29}. En algunas modalidades, R_{29} es H.

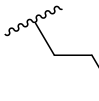
En algunas modalidades, A_2 es CR_{29}. En algunas modalidades, R_{29} es H.

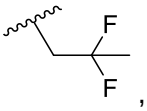
En algunas modalidades, A_1 es NR_7. En algunas modalidades, R_7 es 

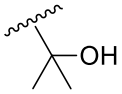
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 

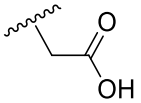
, 
, 
, 
, 
, 
, 

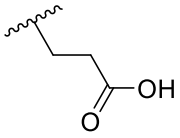
, 

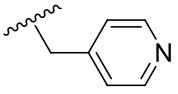
, 

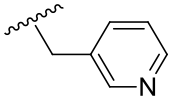
, 

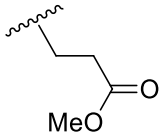
, 

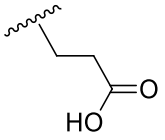
, 

, 

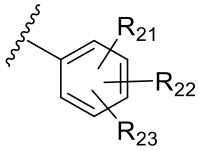
, 

, 

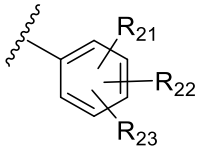
, 

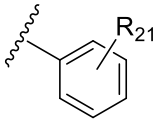
, o 

.

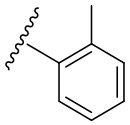
En algunas modalidades, D_1 es 

y uno de R_{21}, R_{22}y R_{23} es H.

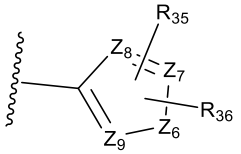
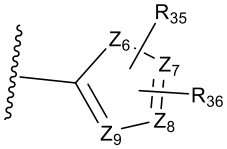
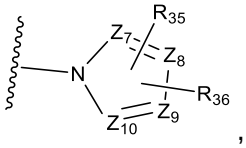
En algunas modalidades, D_1 es 

y dos de R_{21}, R_{22}y R_{23} son H. En algunas modalidades, D_1 es 

. En algunas modalidades, R_{21} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, R_{21} es etilo o metilo. En algunas modalidades, D_1 es  .

En algunas modalidades de compuestos de Fórmula I o Fórmula II, D_1 es

 ,  o  ,

en donde:

Z_6 es O, S, NR_{40} o CHR_{37};

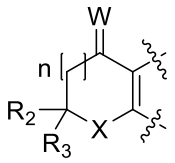
Z_7, Z_8, Z_9 y Z_{10} son independientemente N o CR_{41};

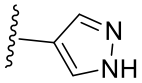
R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{40}, y R_{41} son cada uno independientemente H, OH, NH_2, ciclo, arilo, alcohol alquílico ramificado o no ramificado, halo, alquilo ramificado o no ramificado, amida, ciano, alcoxi, haloalquilo, alquilsulfonilo, nitrito o alquilsulfanilo; o R_{35} y R_{36} juntos forman un arilo o ciclo que se une a uno o más de los átomos de D_1.

En algunas modalidades, R_{35} y R_{36} es H.

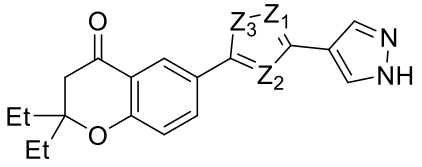
En algunas modalidades, tanto R_{35} como R_{36} son H. En algunas modalidades, Z_6 es NH. En algunas modalidades, uno de Z_7, Z_8 y Z_9 es N.

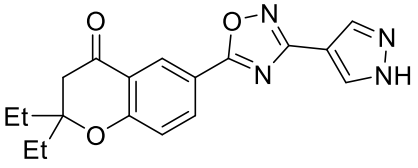
En algunas modalidades, Z_7 es N. En algunas modalidades, Z_8 es CH. En algunas modalidades, Z_9 es CH. En algunas modalidades, tanto Z_8 como Z_9 son CH.

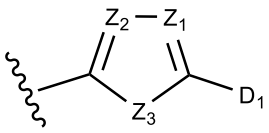
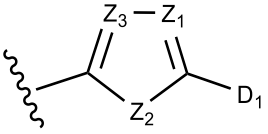
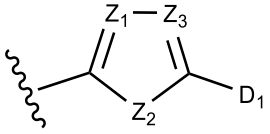
En algunas modalidades, AA es  , en donde las variables son las definidas en las modalidades anteriores.

En algunas modalidades, W es O. En algunas modalidades, X es O. En algunas modalidades, R_2 y R_3 son independientemente H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alxcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, tanto R_2 como R_3 son los mismos. En algunas modalidades, tanto R_2 como R_3 son metilo o etilo. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, D_1 es pirazolilo. En algunas modalidades, D_1 es  .

En algunas modalidades, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es

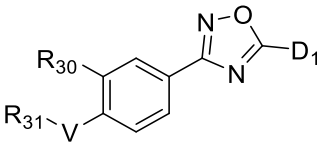
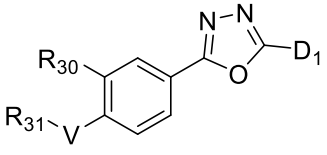
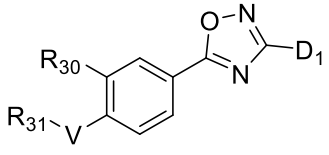
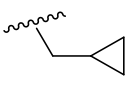
un compuesto de Fórmula I que tiene una fórmula de  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_1, Z_2 y Z_3 son como se definen en el presente documento y anteriormente.

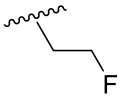
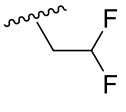
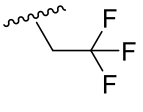
En algunas modalidades, Z_2 es N. En algunas modalidades, Z_1 es N. En algunas modalidades, Z_3 es O. En algunas modalidades, Z_2 y Z_1 son N y Z_3 son como se define en este documento. En algunas modalidades, Z_2 y Z_1 son N y Z_3 es O. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula I que tiene una fórmula de  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de compuestos de Fórmula II, D_1 y B_1 es  ,  , o  , y las variables son las definidas en las modalidades anteriores.

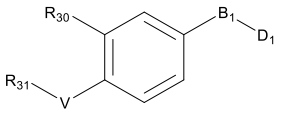
En algunas modalidades, Z_3 es O y Z_1 y Z_2 son independientemente N o CR_{39}.

En algunas modalidades, Z_1 es N, Z_2 es N o CR_{39} y Z_3 es O, S o NR_{27}. En algunas modalidades, Z_1 y Z_2 son N y Z_3 es O.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula II que tiene una fórmula de  ,  , o  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son las definidas en las modalidades anteriores. En algunas modalidades, R_{30} es CN. En algunas modalidades, V es NH. En algunas modalidades, R_{31} es alquilo C_1-C_5. En algunas modalidades, R_{31} es  o  . En algunas modalidades, R_{31} es haloalquilo C_1-C_5.

En algunas modalidades, R_{31} es  ,  , o  .

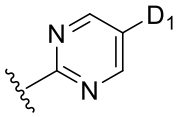
En algunas modalidades de compuestos de Fórmula II, D_1, B_1, y AA juntos son

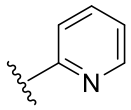


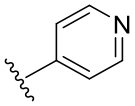
, en donde las variables son las definidas en las modalidades anteriores.

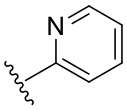
En algunas modalidades, R_{30} es CF_3. En algunas modalidades, V es O u NH.

En algunas modalidades, R_{30} es CF_3.

En algunas modalidades, B_1-D_1 es 

, en donde D1 es como se define aquí y anteriormente. En algunas modalidades, D_1 es 

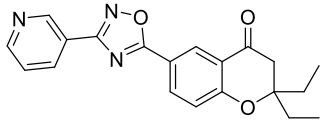
, 

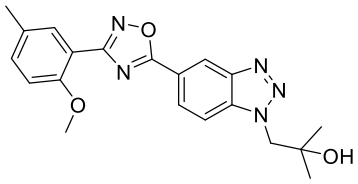
o 

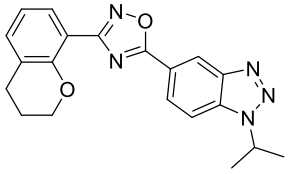
. En algunas modalidades, R_{31} es 
.

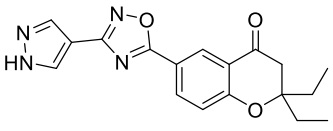
En las modalidades anteriores, o como se muestra a continuación, o como se ilustra en las reivindicaciones adjuntas, si una variable (sustituyente) no se define explícitamente, entonces la variable es como se definió anteriormente, lo que sería fácilmente evidente con base en las presentes modalidades.

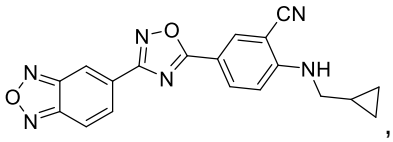
En algunas modalidades, el compuesto tiene una fórmula de:



, 

, 

, 

, o 

, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, las presentes modalidades proporcionan métodos para tratar o prevenir una convulsión, una crisis epiléptica, o un síndrome relacionado con la epilepsia, y similares como se describe en el presente documento en un sujeto, métodos que comprenden la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos como los proporcionados o descritos en el presente documento, tales como cualquier compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, las presentes modalidades proporcionan métodos para tratar o

prevenir una convulsión, una crisis epiléptica, o un síndrome relacionado con la epilepsia, y similares como se describe en el presente documento en un sujeto, métodos que comprenden administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos como se proporciona o describe en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, las presentes modalidades proporcionan métodos para tratar o prevenir una convulsión, una crisis epiléptica, o un síndrome relacionado con la epilepsia, y similares como se describe en el presente documento en un sujeto, métodos que comprenden administrar al sujeto uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en el presente documento. En algunas modalidades, las presentes modalidades proporcionan métodos para tratar una convulsión, una crisis epiléptica o un síndrome relacionado con la epilepsia, y similares como se describe en el presente documento en un sujeto, métodos que comprenden administrar al sujeto uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en el presente documento. En algunas modalidades, las presentes modalidades proporcionan métodos para prevenir una convulsión, o un síntoma relacionado con la epilepsia o un síndrome relacionado con la epilepsia, y similares como se describe en el presente documento en un sujeto, métodos que comprenden administrar al sujeto uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en el presente documento.

Epilepsia resistente al tratamiento.

En algunas modalidades, la epilepsia que se está tratando es una epilepsia resistente al tratamiento. En algunas modalidades, la epilepsia resistente al tratamiento es epilepsia relacionada con la localización, epilepsia generalizada o síndromes de esta. En algunas modalidades, la epilepsia relacionada con la localización es epilepsia cortical o epilepsia del lóbulo temporal. En algunas modalidades, la epilepsia cortical es epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia del lóbulo parietal o epilepsia del lóbulo occipital. En algunas modalidades, los métodos se utilizan para tratar o prevenir una crisis epiléptica. En algunas modalidades, la crisis epiléptica es una crisis epiléptica resistente al tratamiento relacionada con la localización, una crisis generalizada secundaria resistente al tratamiento, una crisis epiléptica parcial compleja resistente al tratamiento o un estado epiléptico resistente al tratamiento.

En algunas modalidades, la epilepsia es una epilepsia resistente al tratamiento. En algunas modalidades, en donde la epilepsia resistente al tratamiento es epilepsia relacionada con la localización, epilepsia generalizada o síndromes de esta. En algunas modalidades, la epilepsia

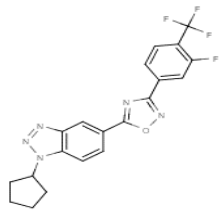
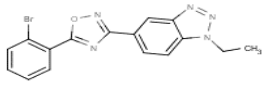
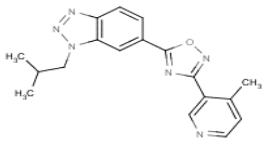
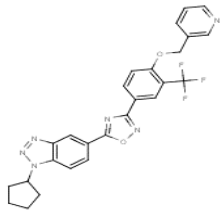
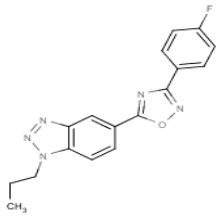
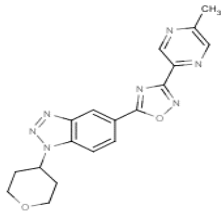
relacionada con la localización es epilepsia cortical o epilepsia del lóbulo temporal. En algunas modalidades, la epilepsia cortical es epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia del lóbulo parietal o epilepsia del lóbulo occipital. En algunas modalidades, en donde el síndrome relacionado con la epilepsia es una crisis epiléptica. En algunas modalidades, la crisis epiléptica es una epilepsia relacionada con la localización resistente al tratamiento, una crisis secundaria generalizada resistente al tratamiento, una crisis parcial compleja resistente al tratamiento o un estado epiléptico resistente al tratamiento.

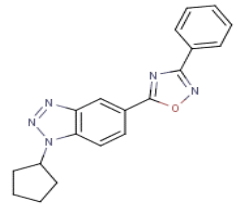
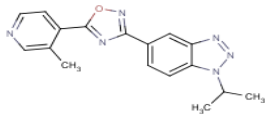
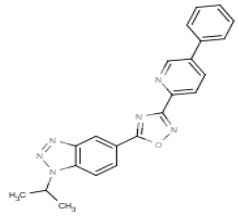
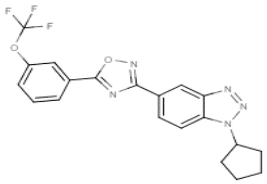
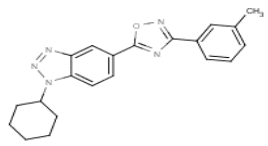
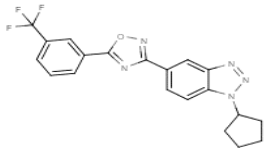
En algunas modalidades, las presentes modalidades proporcionan métodos para tratar o prevenir una epilepsia o un síndrome relacionado con la epilepsia en un sujeto, el método comprende además al menos un fármaco antiepiléptico (es decir, adicional) que no es un compuesto de Fórmula I ni Fórmula II. En algunas modalidades, el al menos un fármaco antiepiléptico se selecciona del grupo que consiste en carbamazepina, clonazepam, eslicarbazepina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, rufinamida, tiagabina, topiramato, vigabatrina, ácido valproico y zonisamida.

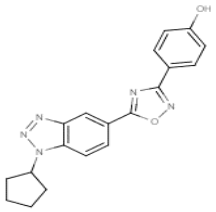
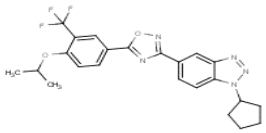
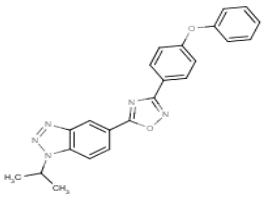
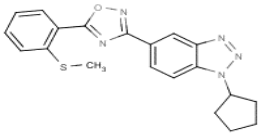
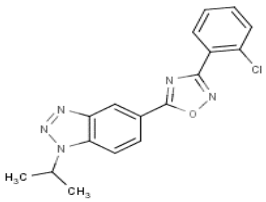
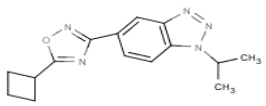
En algunas modalidades, en donde el sujeto es un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, en donde el agente terapéutico para la epilepsia se selecciona de los descritos en el presente documento.

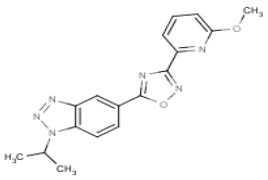
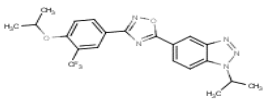
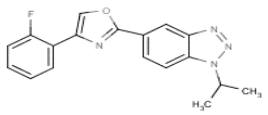
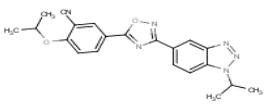
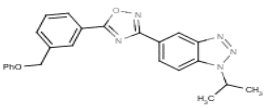
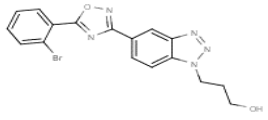
En algunas modalidades, se previene la condición.

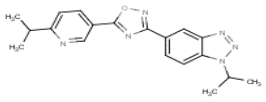
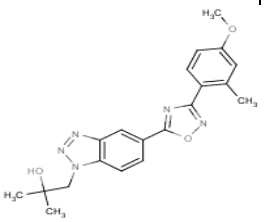
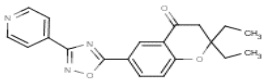
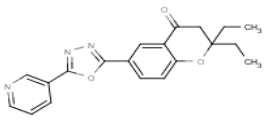
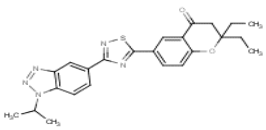
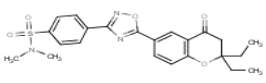
En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para métodos de tratamiento o prevención de una crisis epiléptica, una epilepsia o un síndrome relacionado con la epilepsia, y similares, como se describe en el presente documento, se elige de un compuesto, como se muestra en la siguiente tabla, y/o como se describe en este documento, incluso en la sección de Ejemplos de la presente descripción. Cualquiera de los compuestos proporcionados en el presente documento se puede preparar como sales farmacéuticamente aceptables y/o como parte de una composición farmacéutica, según lo dispuesto en el presente documento. En el presente documento se proporcionan ejemplos de dichas sales. Como se describe en este documento, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los esquemas y métodos descritos en este documento.

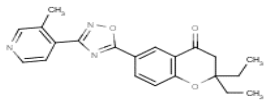
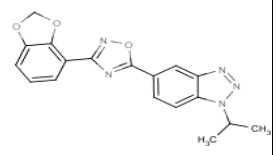
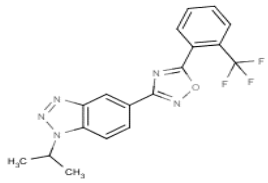
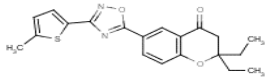
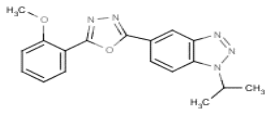
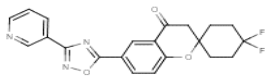
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	1	1-ciclopentil-5-{3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	2	5-(2-bromofenil)-3-(1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	3	1-(2-metilpropil)-6-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	4	1-ciclopentil-5-{3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	5	5-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol
	6	5-[3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

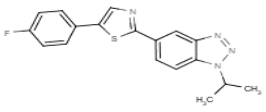
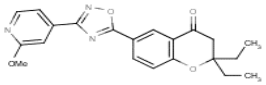
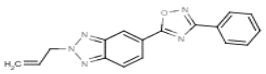
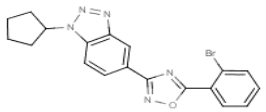
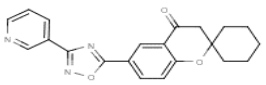
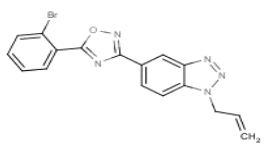
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	7	1-ciclopentil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	8	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	9	5-[3-(5-fenilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	10	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	11	1-ciclohexil-5-[3-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	12	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol

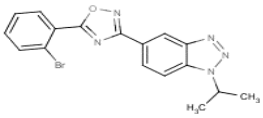
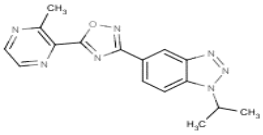
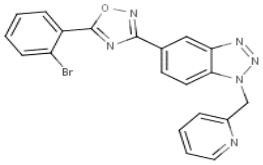
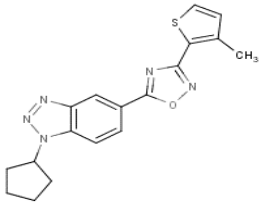
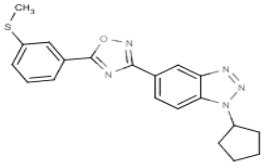
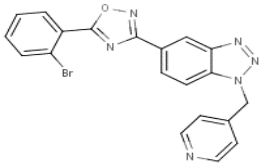
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	13	4-[5-(1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenol
	14	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	15	5-[3-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	16	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(metiltio)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	17	5-[3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	18	5-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

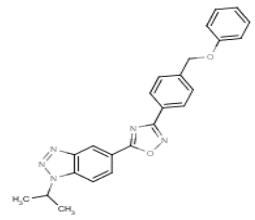
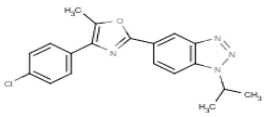
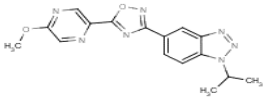
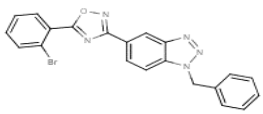
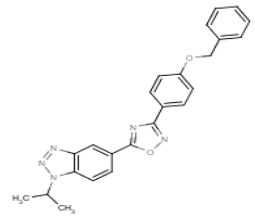
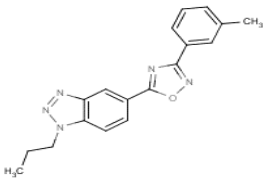
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	19	5-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	20	3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	21	5-[4-(2-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	22	2-isopropoxi-5-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	23	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-(fenoximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	24	3-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol

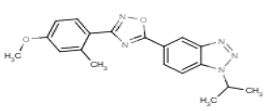
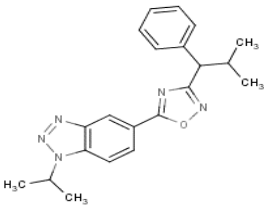
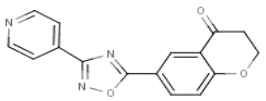
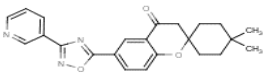
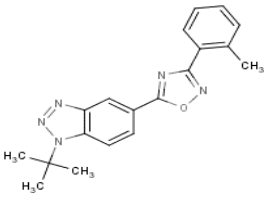
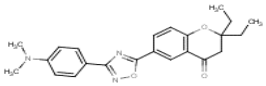
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	25	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	26	1-{5-[3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol
	27	2,2-dietil-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	28	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)croman-4-ona
	29	2,2-dietil-6-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)croman-4-ona
	30	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida

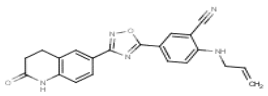
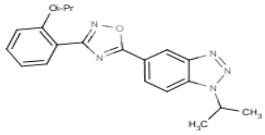
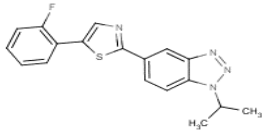
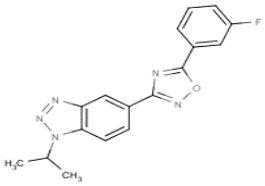
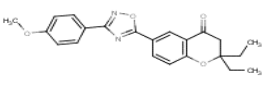
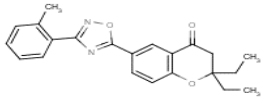
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	31	2,2-dietil-6-(3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	32	3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2, 4-oxadiazol
	33	3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol
	34	2,2-dietil-6-(3-(5-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	35	5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	36	4',4'-difluoro-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidroespiro[1-benzopiran-2,1'- ciclohexano]-4-ona

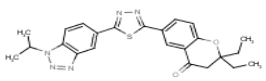
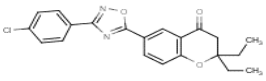
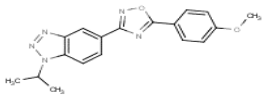
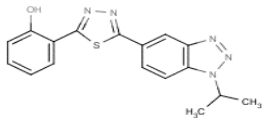
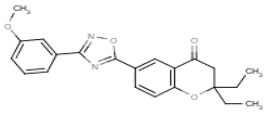
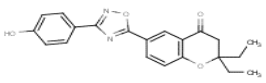
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	37	5-(4-fluorofenil)-2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)tiazol
	38	2,2-dietil-6-(3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	39	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(prop-2-en-1-il)-2H-1,2,3-benzotriazol
	40	5-(2-bromofenil)-3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	41	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidroespiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona
	42	3-(1-alil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol

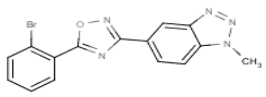
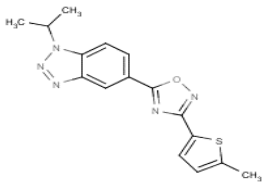
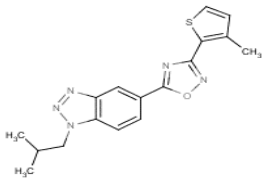
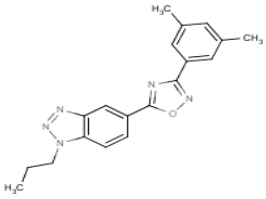
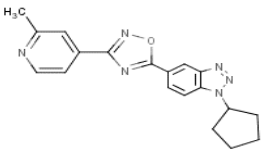
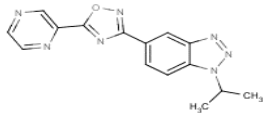
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	43	5-(2-bromofenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	44	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
	45	5-(2-bromofenil)-3-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	46	1-ciclopentil-5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	47	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-(metiltio)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	48	5-(2-bromofenil)-3-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

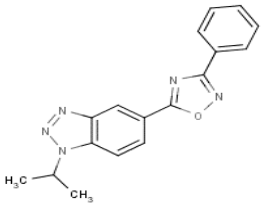
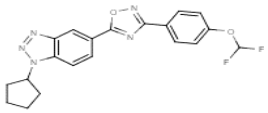
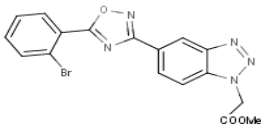
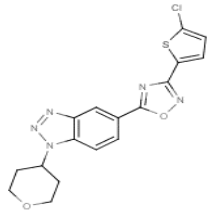
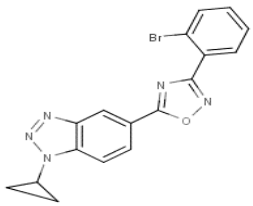
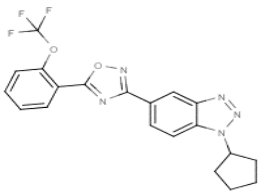
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	49	5-{3-[4-(fenoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	50	5-[4-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	51	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(5-metoxipirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
	52	3-(1-bencil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol
	53	5-{3-[4-(benciloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	54	5-[3-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol

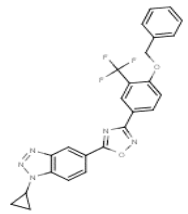
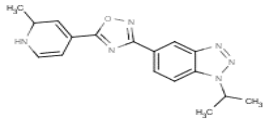
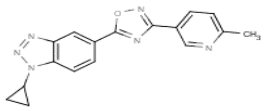
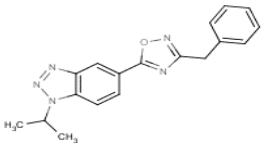
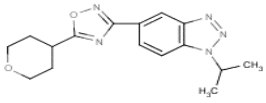
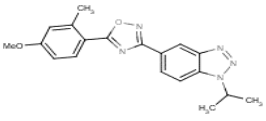
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	55	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol
	56	5-[3-(2-metil-1-fenilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5- il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	57	6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	58	4',4'-dimetil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5- il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexan]-4-ona
	59	1-terc-butil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	60	6-(3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona

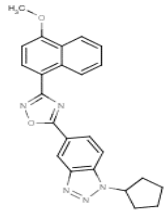
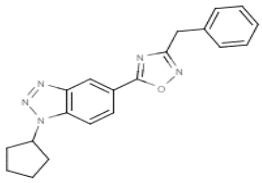
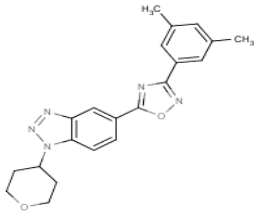
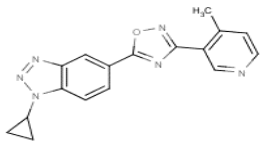
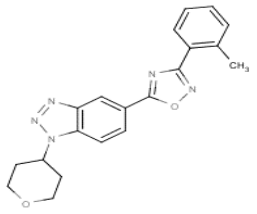
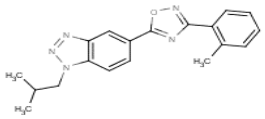
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	61	2-(alilamino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	62	3-(2-isopropoxifenil)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	63	5-(2-fluorofenil)-2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)tiazol
	64	5-(3-fluorofenil)-3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	65	2,2-dietil-6-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	66	2,2-dietil-6-(3-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona

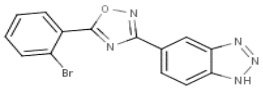
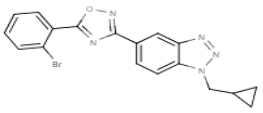
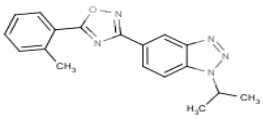
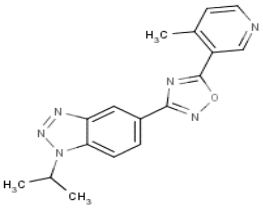
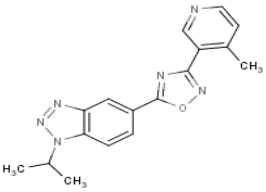
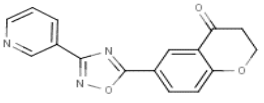
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	67	2,2-dietil-6-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona
	68	6-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,2-dietil-croman-4-ona
	69	3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	70	2-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]- 1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol
	71	2,2-dietil-6-(3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	72	2,2-dietil-6-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona

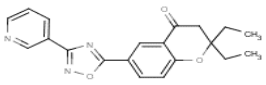
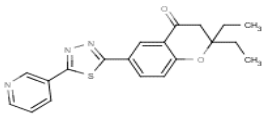
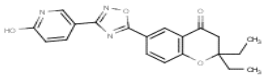
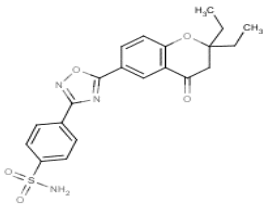
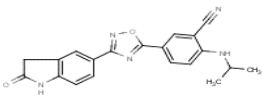
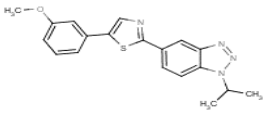
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	73	5-(2-bromofenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	74	5-[5-(5-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	75	1-(2-metilpropil)-5-[3-(3-metilthiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	76	5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol
	77	5-[3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,2,3-benzotriazol; ciclopentano
	78	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol

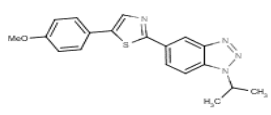
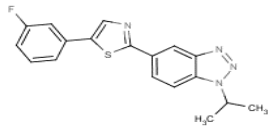
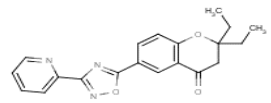
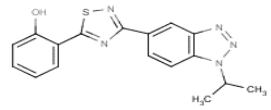
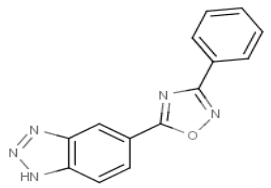
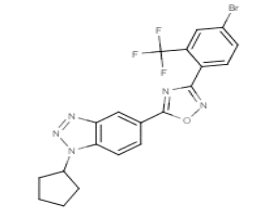
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	79	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	80	1-ciclopentil-5-{3-[4-(difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	81	2-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)acetato de metilo
	82	5-[3-(5-chlorotiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	83	5-[3-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-ciclopropil-1H-1,2,3-benzotriazol
	84	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol

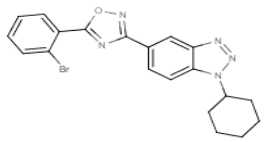
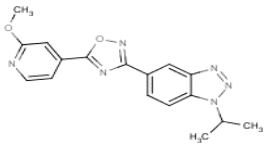
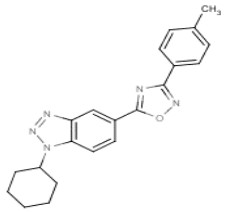
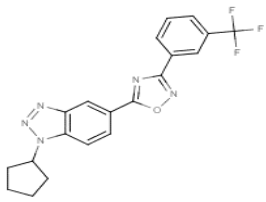
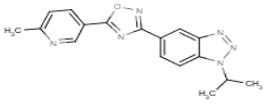
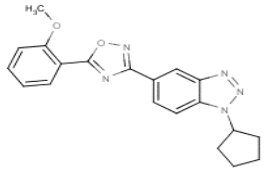
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	85	5-{3-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-ciclopropil-1H-1,2,3-benzotriazol
	86	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	87	1-ciclopropil-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	88	5-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	89	5-[5-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	90	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol

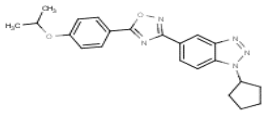
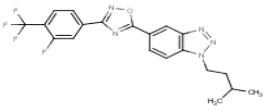
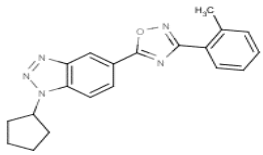
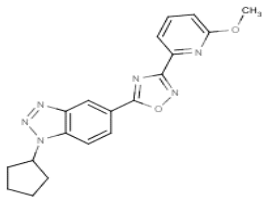
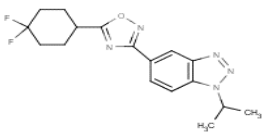
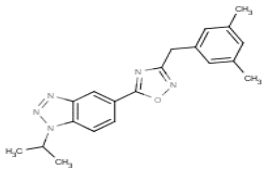
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	91	1-ciclopentil-5-[3-(4-metoxinaphthalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	92	5-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol
	93	5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	94	1-ciclopropil-5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	95	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	96	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-metilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol

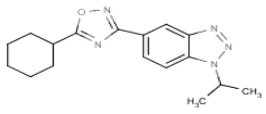
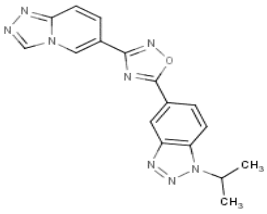
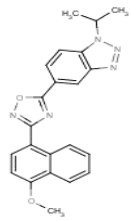
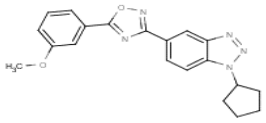
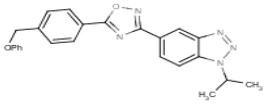
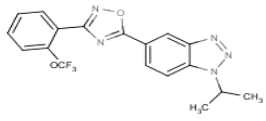
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	97	3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol
	98	5-(2-bromofenil)-3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	99	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol
	100	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	101	5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	102	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

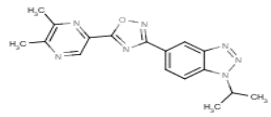
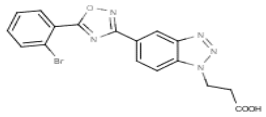
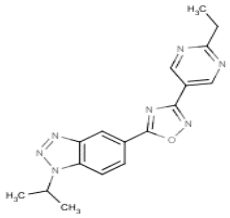
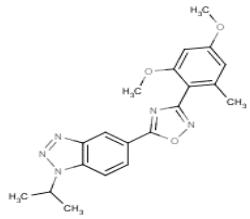
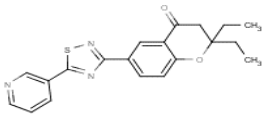
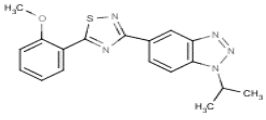
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	103	2,2-dietil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	104	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona
	105	2,2-dietil-6-[3-(6-hidroxi-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona
	106	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida
	107	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxoindolin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	108	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metoxifenil)tiazol

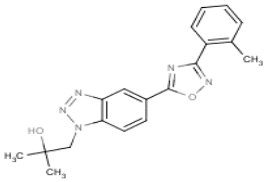
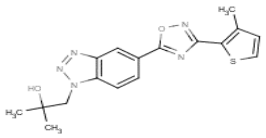
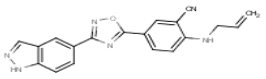
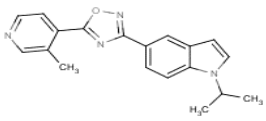
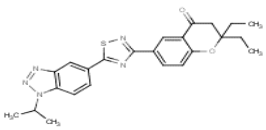
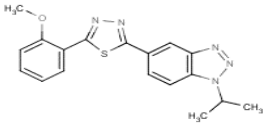
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	109	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol
	110	5-(3-fluorofenil)-2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)tiazol
	111	2,2-dietil-6-[3-(2-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona
	112	2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-tiadiazol-5-il}fenol
	113	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	114	5-{3-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol

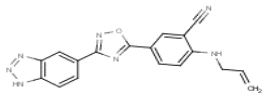
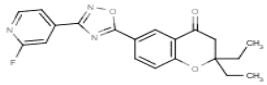
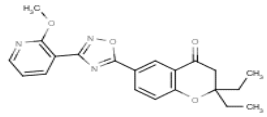
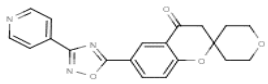
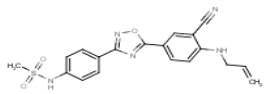
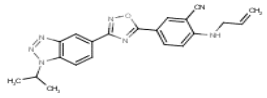
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	115	5-(2-bromofenil)-3-(1-ciclohexil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	116	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	117	1-ciclohexil-5-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	118	1-ciclopentil-5-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	119	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	120	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol

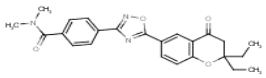
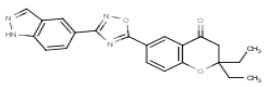
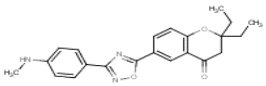
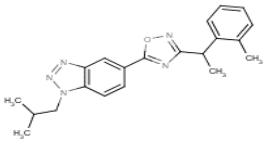
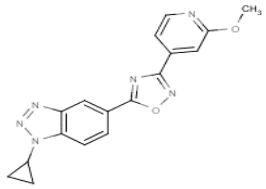
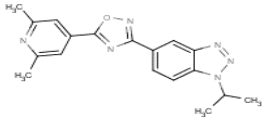
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	121	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	122	5-{3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(3-metilbutil)-1H-1,2,3-benzotriazol
	123	5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	124	1-ciclopentil-5-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	125	5-[5-(4,4-difluorociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	126	5-{3-[(3,5-dimetilfenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

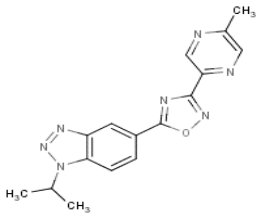
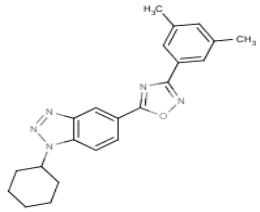
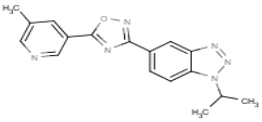
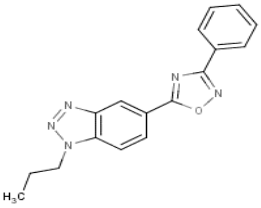
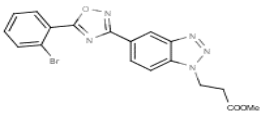
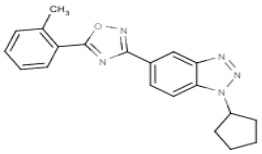
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	127	5-(5-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	128	1-(propan-2-il)-5-(3-{[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3- benzotriazol
	129	5-[3-(4-metoxinafthalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	130	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	131	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-(fenoximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	132	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol

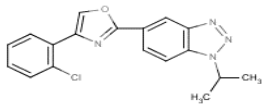
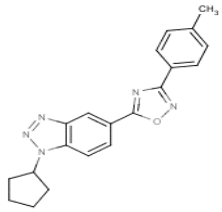
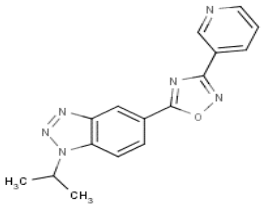
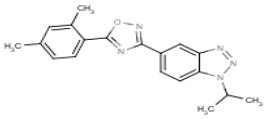
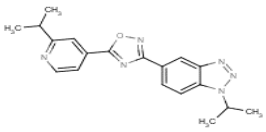
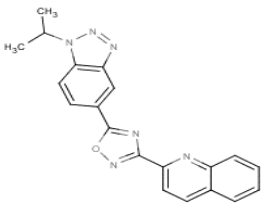
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	133	5-(5,6-dimetilpirazin-2-il)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	134	3-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)ácido propanoico
	135	5-[3-(2-etilpirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	136	5-[3-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3- benzotriazol
	137	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)croman-4-ona
	138	5-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

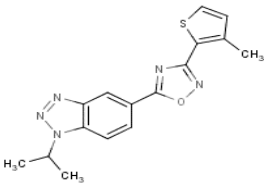
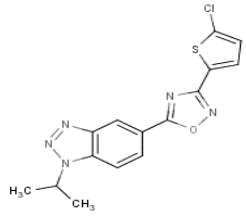
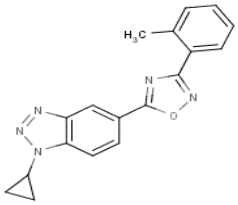
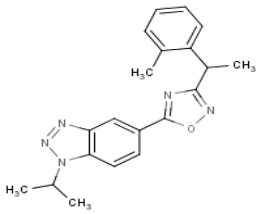
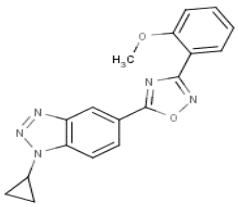
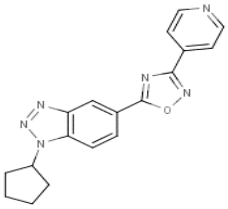
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	139	2-metil-1-{5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol
	140	2-metil-1-{5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol
	141	5-(3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo
	142	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	143	2,2-dietil-6-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)croman-4-ona
	144	5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

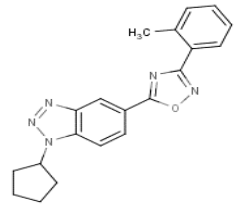
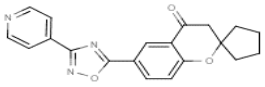
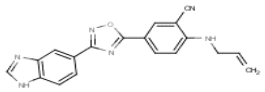
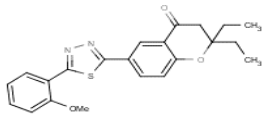
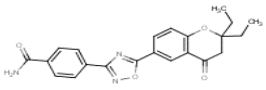
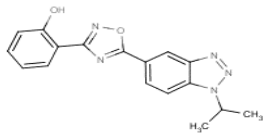
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	145	5-(3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo
	146	2,2-dietil-6-(3-(2-fluoropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	147	2,2-dietil-6-(3-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	148	6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,4'-oxano]-4-ona
	149	N-(4-(5-(4-(alilamino)-3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanosulfonamida
	150	2-(alilamino)-5-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

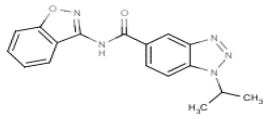
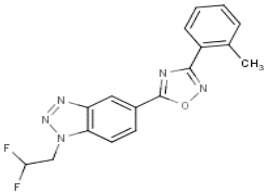
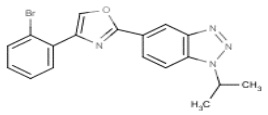
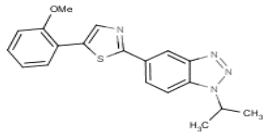
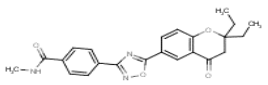
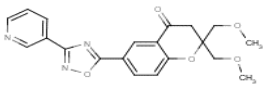
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	151	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N,N-dimetilbenzamida
	152	6-(3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	153	2,2-dietil-6-(3-(4-(metilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	154	5-{3-[1-(2-metilfenil)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(2-metilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol
	155	1-ciclopropil-5-[3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	156	5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

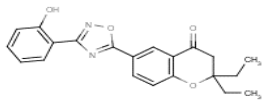
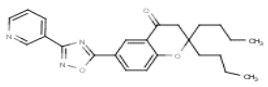
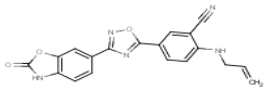
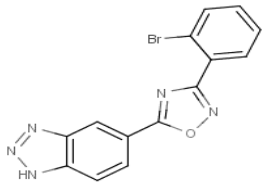
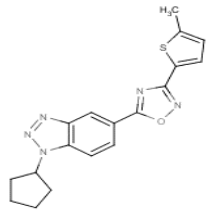
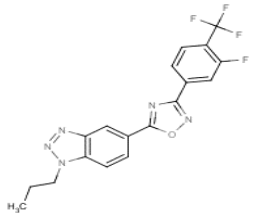
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	157	5-[3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	158	1-ciclohexil-5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	159	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(5-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	160	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol
	161	metil 3-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propanoato
	162	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol

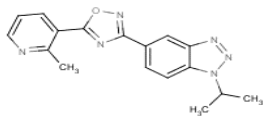
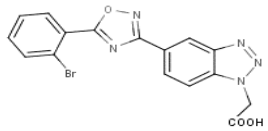
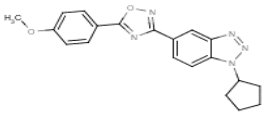
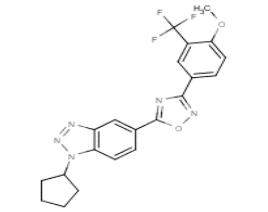
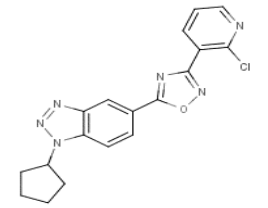
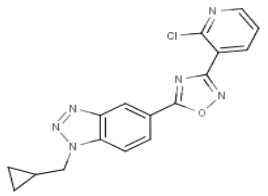
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	163	5-[4-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	164	1-ciclopentil-5-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	165	1-(propan-2-il)-5-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	166	5-(2,4-dimetilfenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	167	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	168	2-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}quinolina

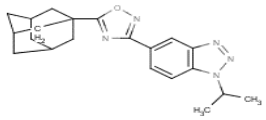
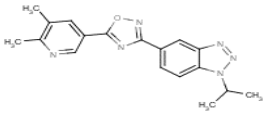
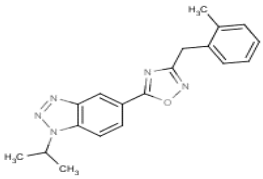
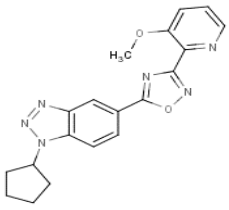
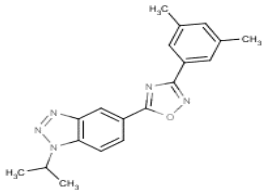
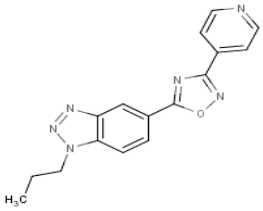
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	169	5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	170	5-[3-(5-chlorotiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	171	1-ciclopropil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	172	5-{3-[1-(2-metilfenil)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	173	1-ciclopropil-5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	174	1-ciclopentil-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol

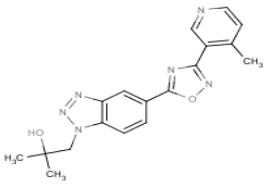
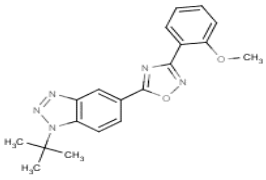
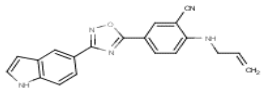
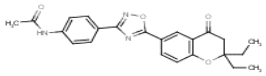
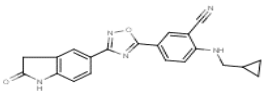
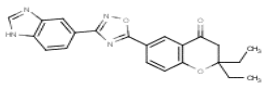
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	175	1-ciclopentil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	176	6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclopentan]-4-ona
	177	5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo
	178	2,2-dietil-6-(5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona
	179	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida
	180	2-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol

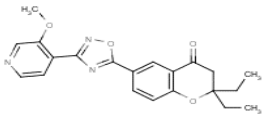
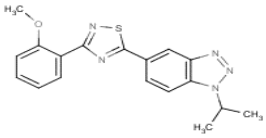
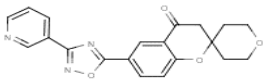
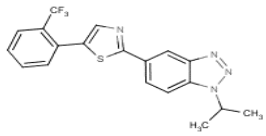
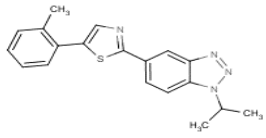
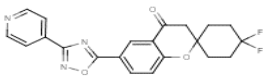
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	181	N-(benzo[d]isoxazol-3-il)-1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida
	182	1-(2,2-difluoroetil)-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	183	5-[4-(2-bromofenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	184	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxifenil)tiazol
	185	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-metilbenzamida
	186	2,2-bis(metoximetil)-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

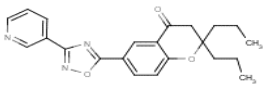
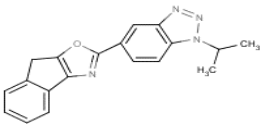
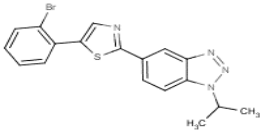
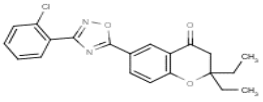
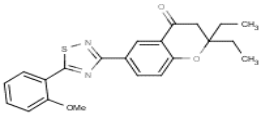
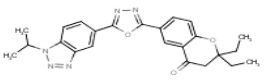
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	187	2,2-dietil-6-[3-(2-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona
	188	2,2-dibutil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	189	2-(alilamino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	190	5-[3-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	192	1-ciclopentil-5-[3-(5-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	193	5-{3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol

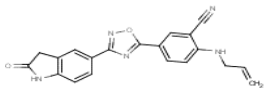
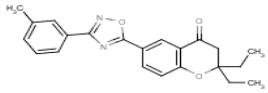
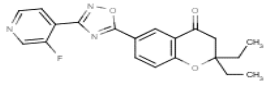
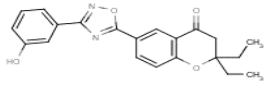
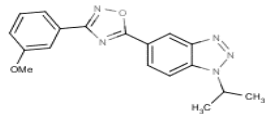
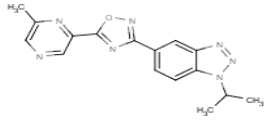
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	194	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	195	2-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)ácido acético
	196	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	197	1-ciclopentil-5-{3-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	198	5-[3-(2-chloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol
	199	5-[3-(2-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-benzotriazol

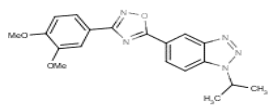
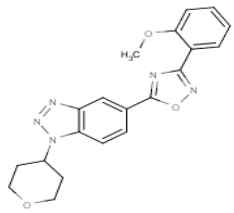
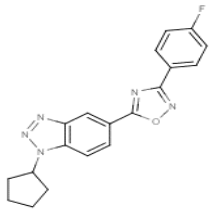
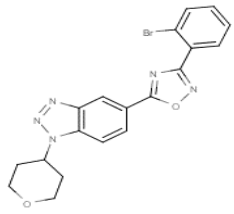
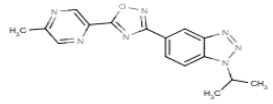
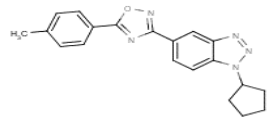
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	200	5-[5-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	201	5-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	202	5-{3-[(2-metilfenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	203	1-ciclopentil-5-[3-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	204	5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	205	1-propil-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]- 1H-1,2,3-benzotriazol

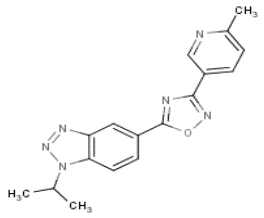
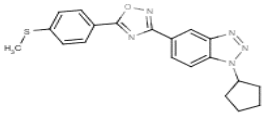
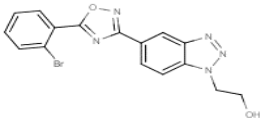
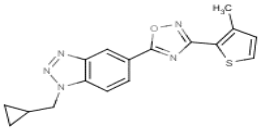
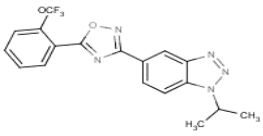
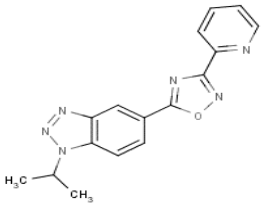
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	206	2-metil-1-{5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol
	207	1-terc-butil-5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	208	5-(3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo
	209	N-(4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida
	210	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxoindolin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	211	6-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona

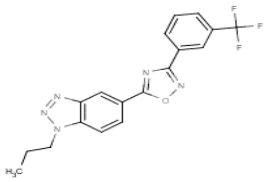
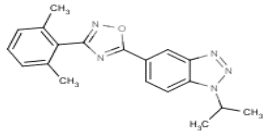
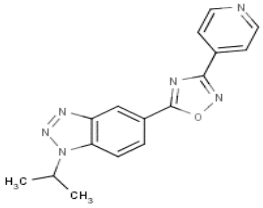
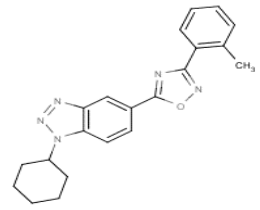
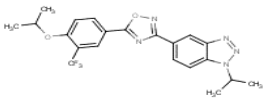
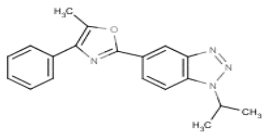
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	212	2,2-dietil-6-(3-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	213	5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	214	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,4'-oxano]-4-ona
	215	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol
	216	2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-(o-tolil)tiazol
	217	4',4'-difluoro-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona

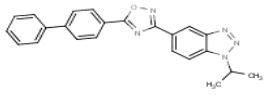
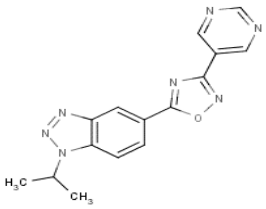
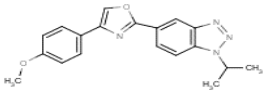
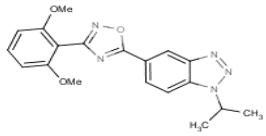
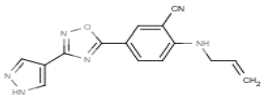
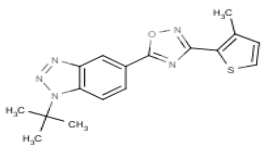
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	218	2,2-dipropil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	219	5-{8H-indeno[1,2-d][1,3]oxazol-2-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	220	5-(2-bromofenil)-2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)tiazol
	221	6-(3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	222	2,2-dietil-6-(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il)croman-4-ona
	223	2,2-dietil-6-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)croman-4-ona

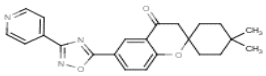
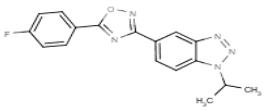
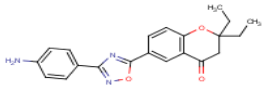
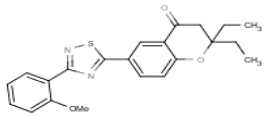
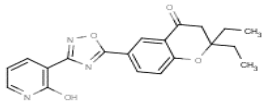
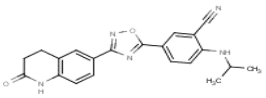
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	224	2-(alilamino)-5-(3-(2-oxoindolin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	225	2,2-dietil-6-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	226	2,2-dietil-6-(3-(3-fluoropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	227	2,2-dietil-6-[3-(3-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona
	228	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	229	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(6-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol

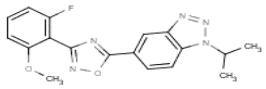
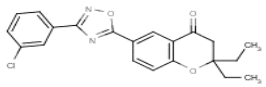
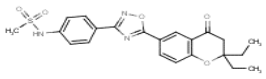
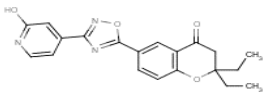
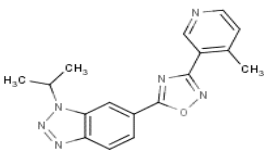
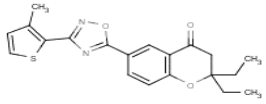
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	230	3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	231	5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	232	1-ciclopentil-5-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	233	5-[3-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	234	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
	235	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol

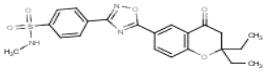
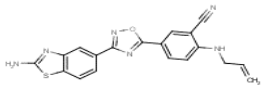
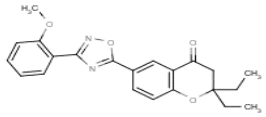
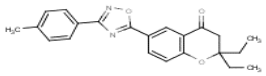
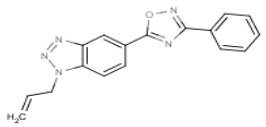
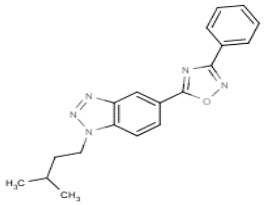
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	236	5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	237	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-(metiltio)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	238	2-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)etanol
	239	1-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	240	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	241	1-(propan-2-il)-5-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol

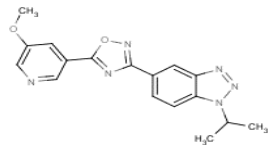
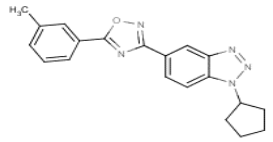
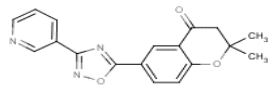
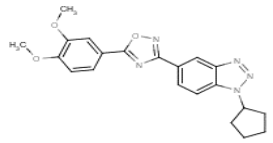
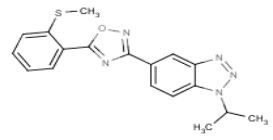
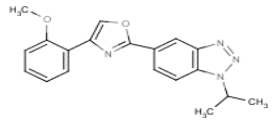
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	242	1-propil-5-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	243	3-(2,6-dimetilfenil)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	244	1-(propan-2-il)-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	245	1-ciclohexil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	246	5-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	247	5-(5-metil-4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

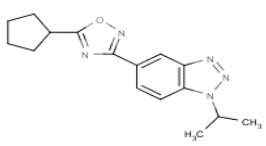
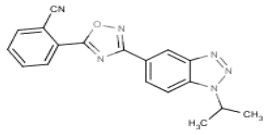
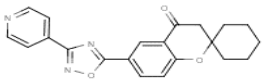
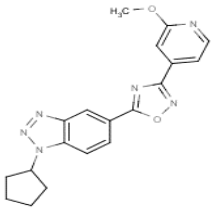
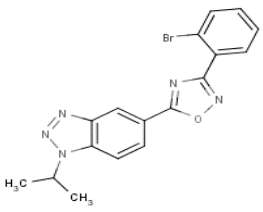
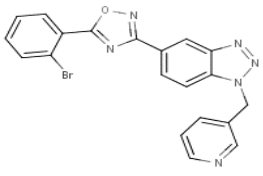
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	248	5-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	249	1-(propan-2-il)-5-[3-(pirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	250	5-[4-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	251	3-(2,6-dimetoxifenil)-5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	252	5-(3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo
	253	1-terc-butil-5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol

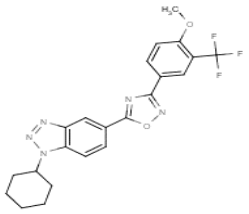
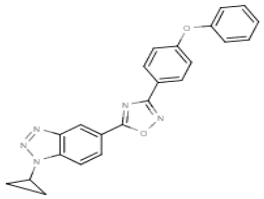
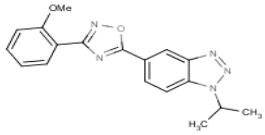
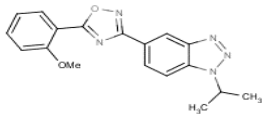
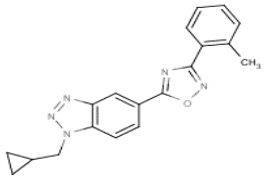
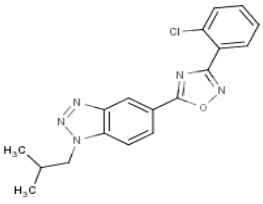
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	254	4',4'-dimetil-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona
	255	5-(4-fluorofenil)-3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	256	6-(3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	257	2,2-dietil-6-(3-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)croman-4-ona
	258	2,2-dietil-6-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	259	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

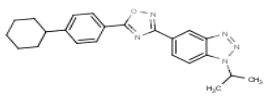
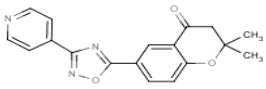
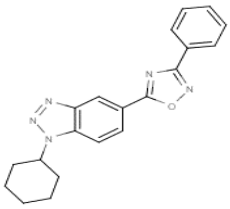
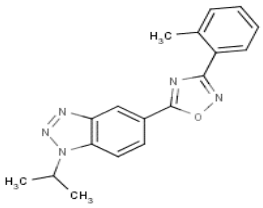
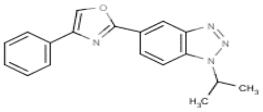
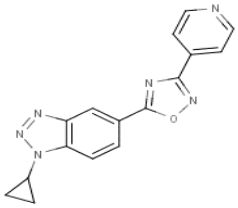
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	260	3-(2-fluoro-6-methoxi-fenil)-5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	261	6-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,2-dietil-croman-4-ona
	262	N-(4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanosulfonamida
	263	2,2-dietil-6-[3-(2-hidroxi-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona
	264	6-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	265	2,2-dietil-6-(3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona

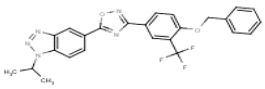
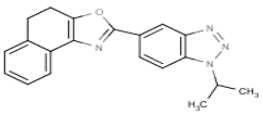
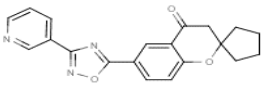
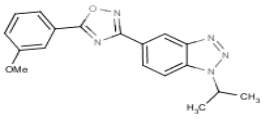
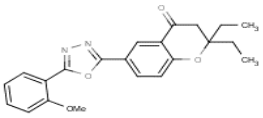
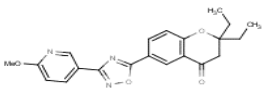
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	266	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-metilbencenosulfonamida
	267	2-(alilamino)-5-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	268	2,2-dietil-6-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona
	269	2,2-dietil-6-[3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona
	270	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(prop-2-en-1-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	271	1-(3-metilbutil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

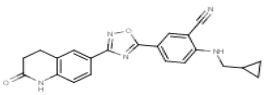
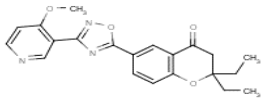
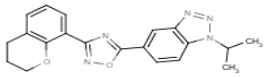
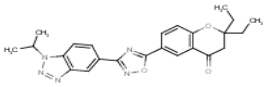
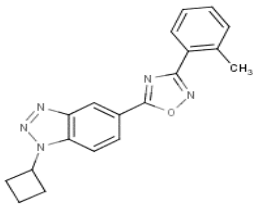
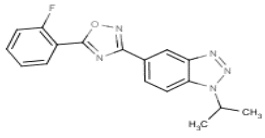
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	272	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	273	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol
	274	2,2-dimetil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	275	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	276	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(metiltio)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	277	5-[4-(2-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

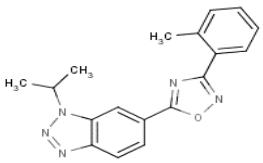
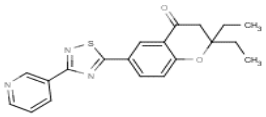
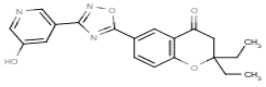
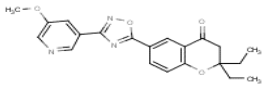
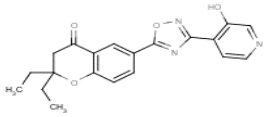
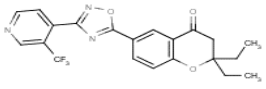
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	278	5-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol5-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	279	2-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	280	6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona
	281	1-ciclopentil-5-[3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	282	5-[3-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	283	5-(2-bromofenil)-3-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

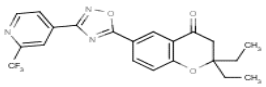
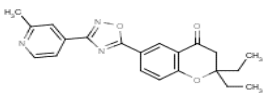
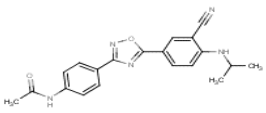
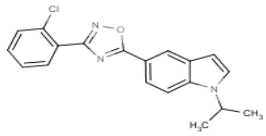
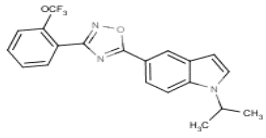
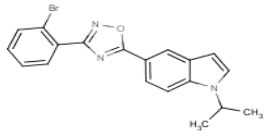
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	284	1-ciclohexil-5-{3-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	285	1-ciclopropil-5-[3-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	286	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	287	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	288	1-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	289	5-[3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-metilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol

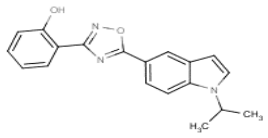
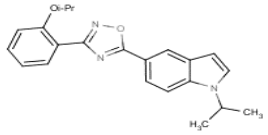
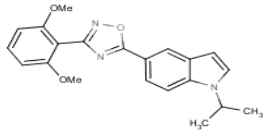
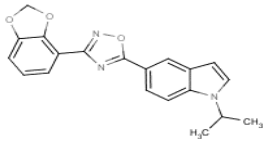
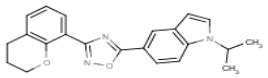
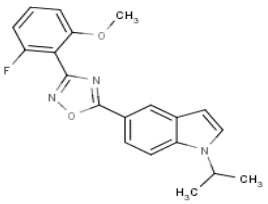
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	290	5-(4-ciclohexilfenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	291	2,2-dimetil-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	292	1-ciclohexil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	293	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	294	5-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	295	1-ciclopropil-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol

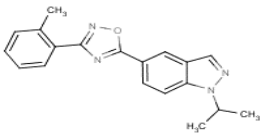
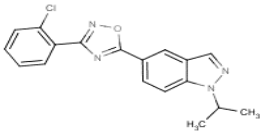
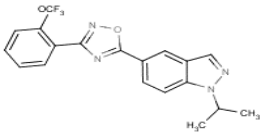
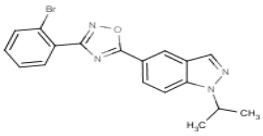
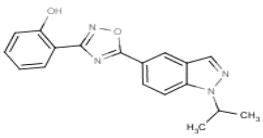
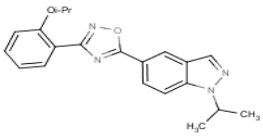
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	296	5-{3-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	297	5-{4H,5H-nafto[2,1-d][1,3]oxazol-2-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	298	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclopentano]-4-ona
	299	3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	300	2,2-dietil-6-(5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)croman-4-ona
	301	2,2-dietil-6-[3-(6-metoxi-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona

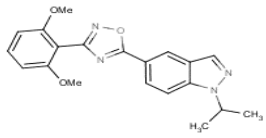
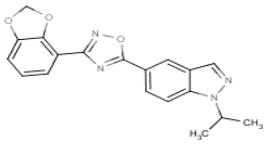
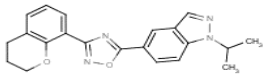
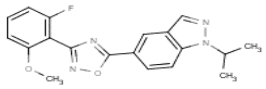
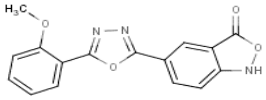
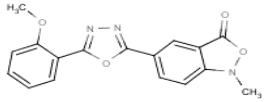
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	302	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	303	2,2-dietil-6-(3-(4-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	304	3-croman-8-il-5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	305	2,2-dietil-6-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	306	1-ciclobutil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	307	5-(2-fluorofenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

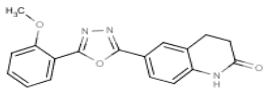
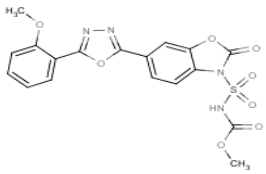
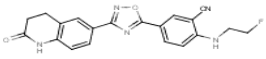
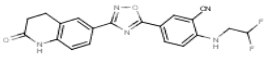
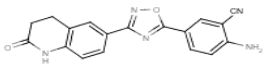
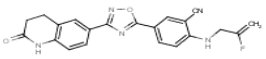
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	308	6-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	309	2,2-dietil-6-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)croman-4-ona
	310	2,2-dietil-6-[3-(5-hidroxi-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona
	311	2,2-dietil-6-(3-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	312	2,2-dietil-6-(3-(3-hidroxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	313	2,2-dietil-6-(3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona

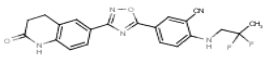
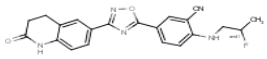
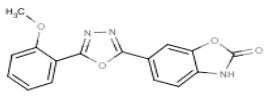
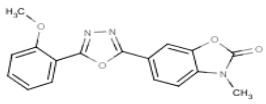
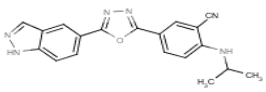
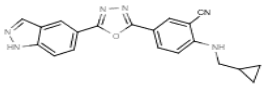
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	314	2,2-dietil-6-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	315	2,2-dietil-6-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	316	N-(4-(5-(3-ciano-4-(isopropilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida
	320	3-(2-clorofenil)-5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	321	5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	322	3-(2-bromofenil)-5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

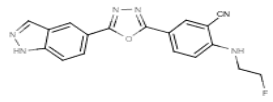
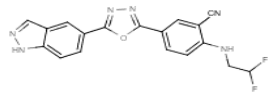
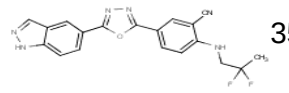
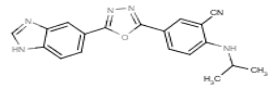
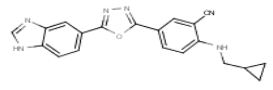
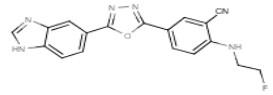
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	323	2-(5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol
	324	3-(2-isopropoxifenil)-5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	325	3-(2,6-dimetoxifenil)-5-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	326	3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	327	3-croman-8-il-5-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	328	3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

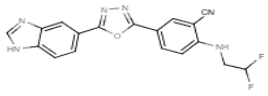
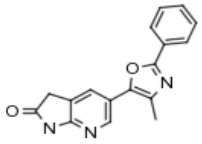
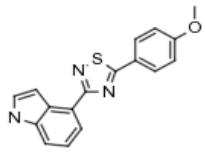
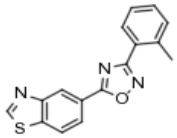
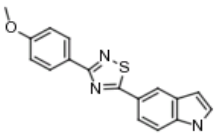
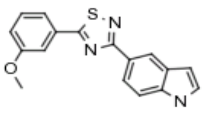
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	329	5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-3-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol
	330	3-(2-clorofenil)-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	331	5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	332	3-(2-bromofenil)-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	333	2-(5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol
	334	3-(2-isopropoxifenil)-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

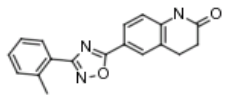
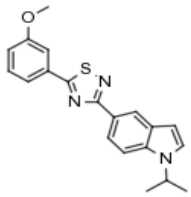
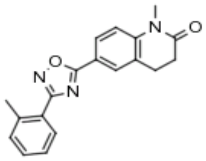
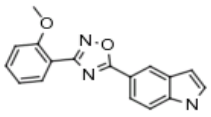
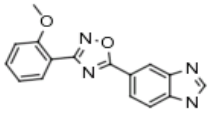
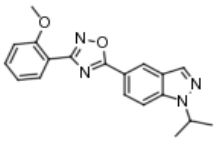
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	335	3-(2,6-dimetoxifenil)-5-(1-isopropilindazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	336	3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	337	3-croman-8-il-5-(1-isopropilindazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	338	3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-(1-isopropilindazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	339	5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-3-ona
	340	5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-3-ona

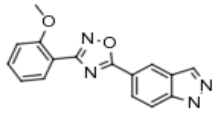
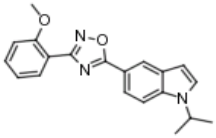
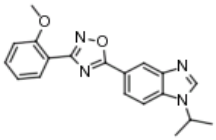
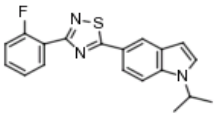
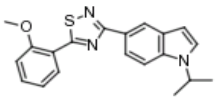
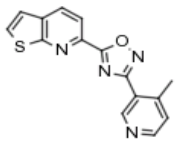
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	341	6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona
	342	N-({6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-3-il}sulfonilo)carbamato de metilo
	343	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo
	344	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo
	345	2-amino-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo
	346	2-[(2-fluoroprop-2-en-1-il)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo

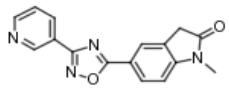
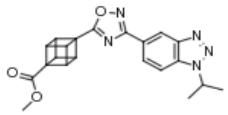
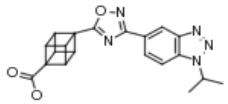
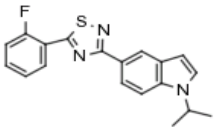
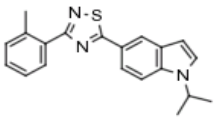
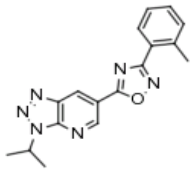
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	347	2-[(2,2-difluoropropil)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo
	348	2-[(2-fluoropropil)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo
	349	6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona
	350	6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona
	351	5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	352	2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo

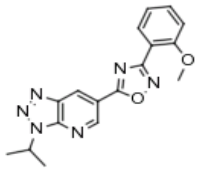
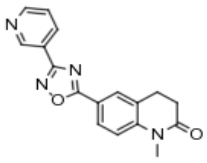
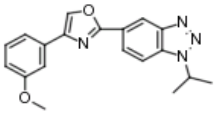
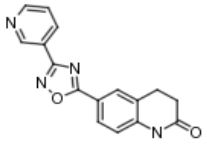
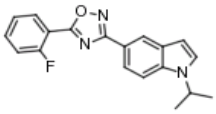
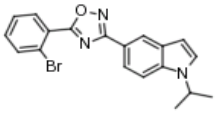
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	353	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	354	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	355	2-[(2,2-difluoropropil)amino]-5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	356	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	357	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo
	358	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]benzonitrilo

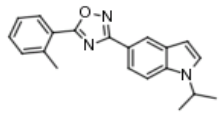
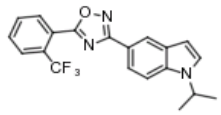
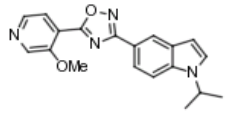
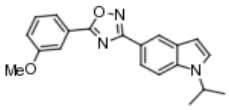
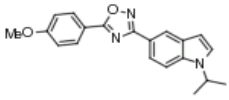
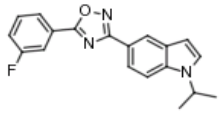
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	359	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2,2-difluoroetil)amino]benzonitrilo
	360	5-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona
	361	4-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1H-indol
	362	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,3- benzotiazol
	363	5-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1H-indol
	364	5-[5-(3-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1H-indol

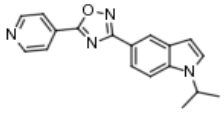
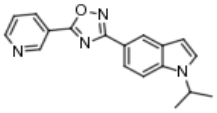
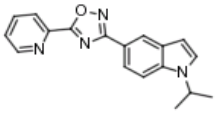
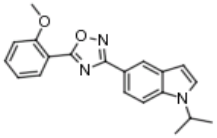
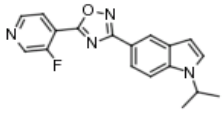
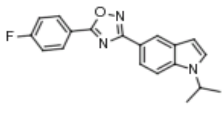
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	365	6-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona
	366	5-[5-(3-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol
	367	1-metil-6-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona
	368	5-(1H-indol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	369	5-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	370	5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol

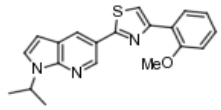
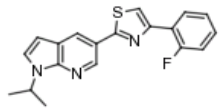
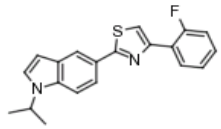
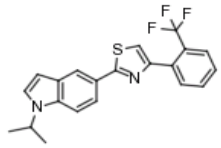
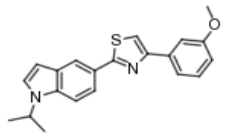
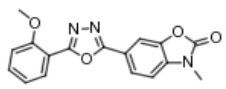
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	371	5-(1H-indazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	372	5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	373	5-(1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	374	5-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol
	375	5-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol
	376	4-metil-3-(5-{tieno[2,3-b]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina

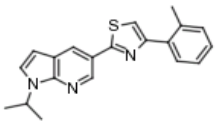
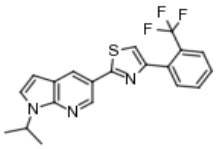
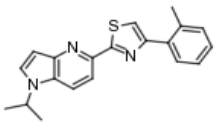
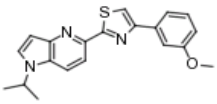
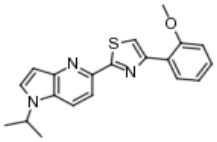
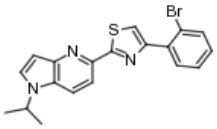
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	377	1-metil-5-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona
	378	8-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}cubano-1-carboxilato
	379	8-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}cubano-1-ácido carboxílico
	380	5-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol
	381	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol
	382	3-(2-metilfenil)-5-[3-(propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol

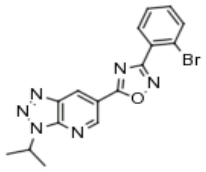
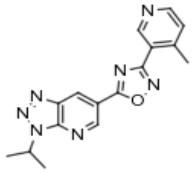
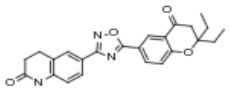
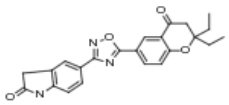
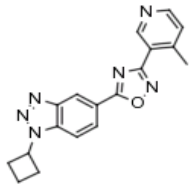
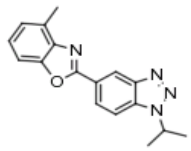
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	383	3-(2-metoxifenil)-5-[3-(propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol
	384	1-metil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona
	385	5-[4-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	386	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona
	387	5-(2-fluorofenil)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	388	5-(2-bromofenil)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

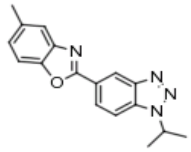
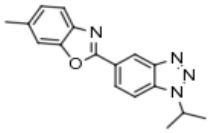
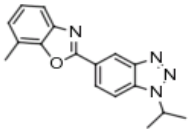
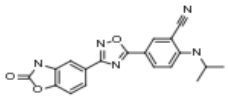
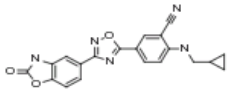
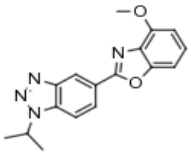
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	389	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol
	390	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol
	391	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	392	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	393	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	394	5-(3-fluorofenil)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

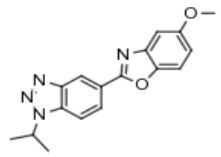
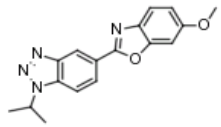
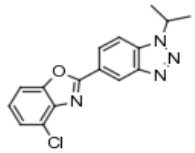
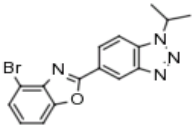
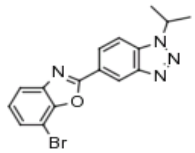
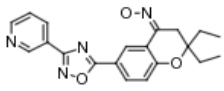
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	395	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	396	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	397	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
	398	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
	399	5-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol
	400	5-(4-fluorofenil)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

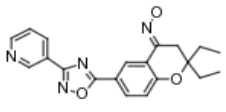
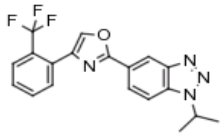
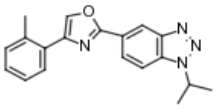
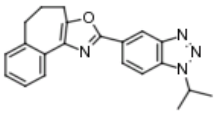
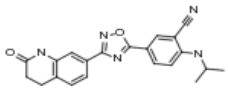
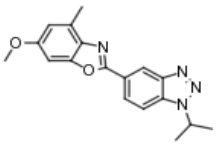
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	401	2-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-metoxifenil)tiazol
	402	4-(2-fluorofenil)-2-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiazol
	403	4-(2-fluorofenil)-2-(1-isopropilindol-5-il)tiazol
	404	2-(1-isopropilindol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tiazol
	405	2-(1-isopropilindol-5-il)-4-(3-metoxifenil)tiazol
	406	6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

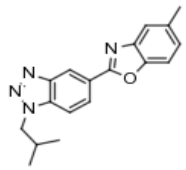
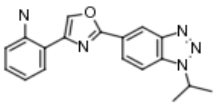
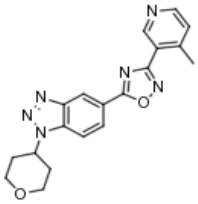
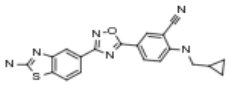
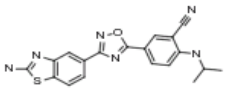
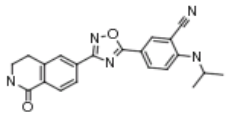
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	407	2-(1-isopropilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(o-tolil)tiazol
	408	2-(1-isopropilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tiazol
	409	2-(1-isopropilpirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-4-(o-tolil)tiazol
	410	2-(1-isopropilpirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-4-(3-metoxifenil)tiazol
	411	2-(1-isopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-4-(2-metoxifenil)tiazol
	412	4-(2-bromofenil)-2-(1-isopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)tiazol

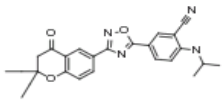
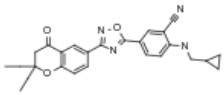
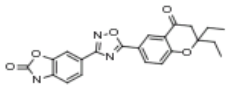
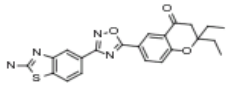
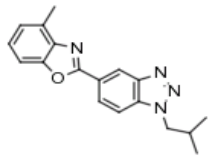
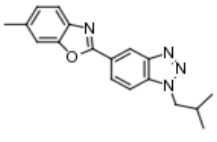
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	413	3-(2-bromofenil)-5-[3-(propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol
	414	4-metil-3-{5-[3-(propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin
	415	6-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona
	416	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-2-ona
	417	1-ciclobutil-5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	418	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metilbenzo[d]oxazol

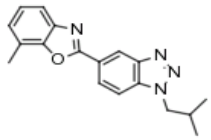
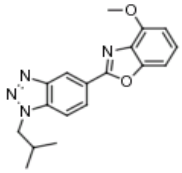
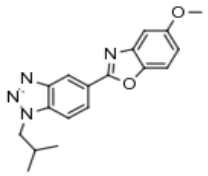
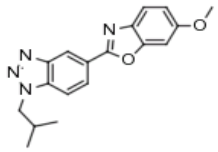
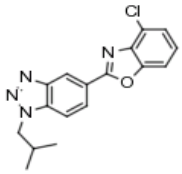
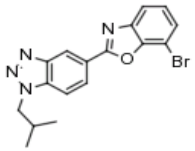
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	419	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-metilbenzo[d]oxazol
	420	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metilbenzo[d]oxazol
	421	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-7-metilbenzo[d]oxazol
	422	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	423	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	424	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metoxibenzo[d]oxazol

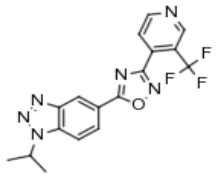
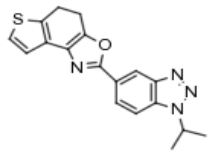
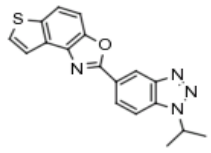
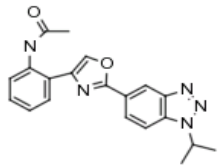
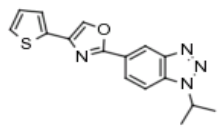
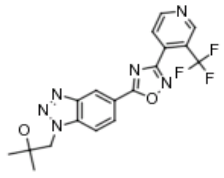
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	425	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-metoxibenzo[d]oxazol
	426	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metoxibenzo[d]oxazol
	427	4-cloro-2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol
	428	4-bromo-2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,3-benzoxazol
	429	7-bromo-2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol
	430	N-[(4Z)-2,2-dietil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano -4- iliden]hidroxilamina

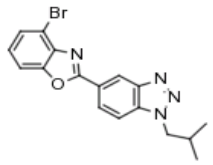
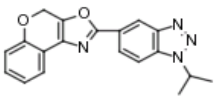
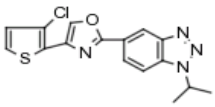
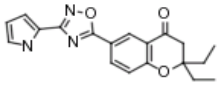
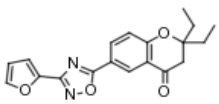
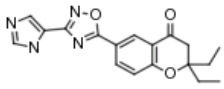
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	431	N-[(4E)-2,2-dietil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilideno]hidroxilamina
	432	1-(propan-2-il)-5-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	433	5-[4-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	434	4-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-5-oxa-3-azatriciclo[8.4.0.0²,6]tetradeca-1(14),2(6),3,10,12-pentaeno
	435	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	436	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]oxazol

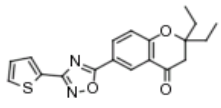
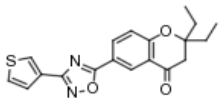
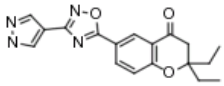
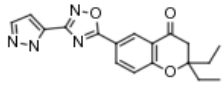
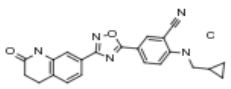
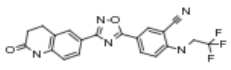
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	437	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-metilbenzo[d]oxazol
	438	2-{2-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,3-oxazol-4-il}anilina
	439	5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	440	5-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-((ciclopropilmetil)amino)benzonitrilo
	441	5-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo
	442	2-(isopropilamino)-5-(3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

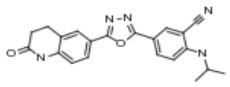
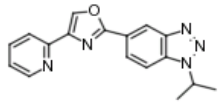
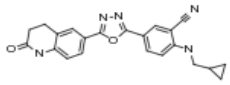
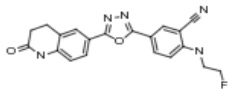
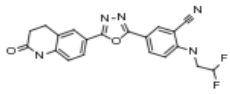
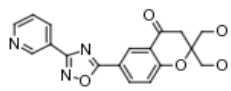
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	443	5-(3-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo
	444	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	445	6-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
	446	6-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	447	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metilbenzo[d]oxazol
	448	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metilbenzo[d]oxazol

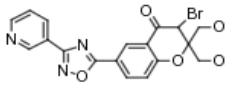
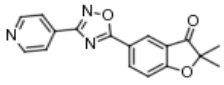
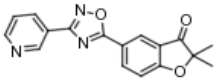
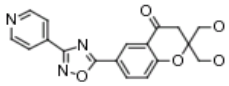
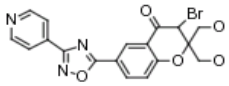
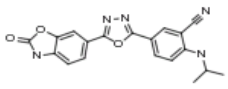
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	449	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-7-metilbenzo[d]oxazol
	450	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metoxibenzo[d]oxazol
	451	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-metoxibenzo[d]oxazol
	452	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metoxibenzo[d]oxazol
	453	4-cloro-2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol
	454	7-bromo-2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol

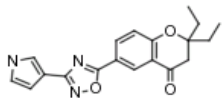
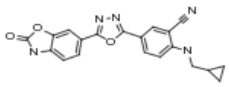
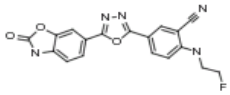
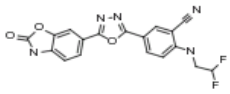
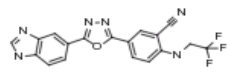
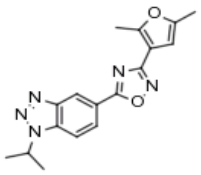
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	455	1-(propan-2-il)-5-{3-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol
	456	4-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-5-oxa-10-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0²,6]dodeca-1(9),2(6),3,11-tetraeno
	457	4-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-5-oxa-10-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0²,6]dodeca-1(9),2(6),3,7,11-pentaeno
	458	N-(2-{2-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,3-oxazol-4-il}fenil)acetamida
	459	1-(propan-2-il)-5-[4-(tiofen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	460	2-metil-1-(5-{3-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propan-2-ol

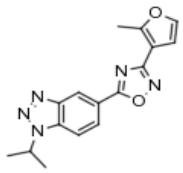
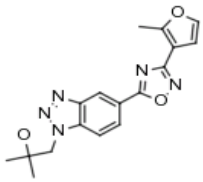
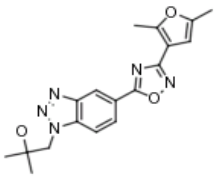
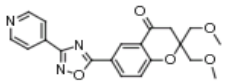
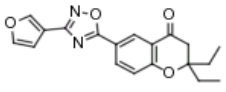
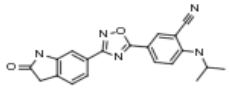
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	461	4-bromo-2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol
	462	5-{4H-cromeno[4,3-d][1,3]oxazol-2-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	463	5-[4-(3-clorotiofen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	464	6-(3-(1H-pirrol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	465	2,2-dietil-6-(3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	466	6-(3-(1H-imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona

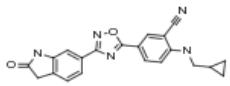
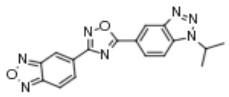
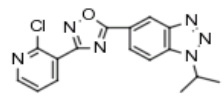
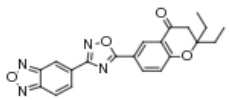
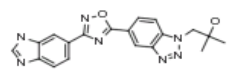
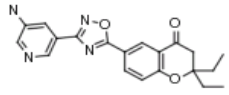
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	467	2,2-dietil-6-(3-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	468	2,2-dietil-6-(3-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	469	6-(3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	470	6-(3-(1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	471	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	472	5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetilo)amino]benzonitrilo

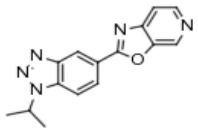
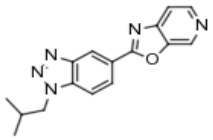
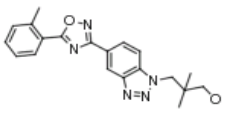
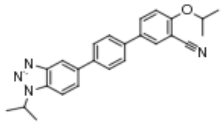
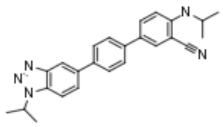
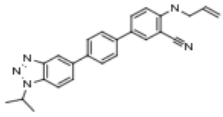
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	473	5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	474	1-(propan-2-il)-5-[4-(piridin-2-il)-1,3-oxazol-2-il]-1H-1,2,3-benzotriazol
	475	2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	476	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	477	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	478	2,2-bis(hidroximetil)-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

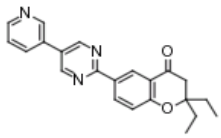
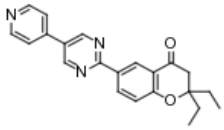
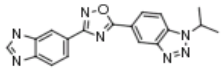
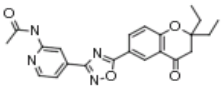
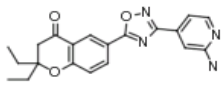
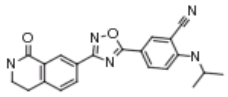
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	479	3-bromo-2,2-bis(hidroximetil)-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-ona
	480	2,2-dimetil-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ona
	481	2,2-dimetil-5-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ona
	482	2,2-bis(hidroximetil)-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	483	3-bromo-2,2-bis(hidroximetil)-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	484	5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo

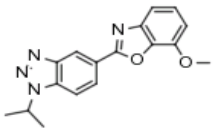
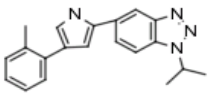
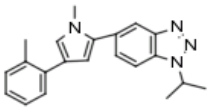
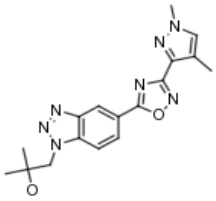
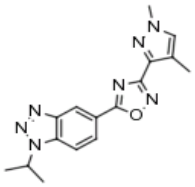
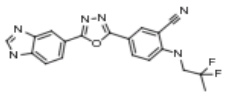
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	485	6-(3-(1H-pirrol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	486	2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	487	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	488	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	489	5-[3-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzonitrilo
	490	5-[3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

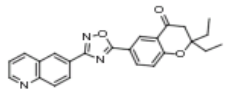
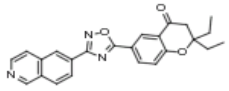
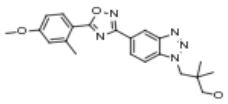
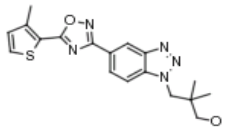
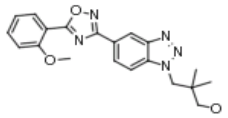
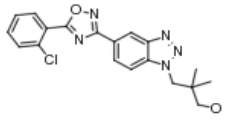
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	491	5-[3-(2-metilfuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	492	2-metil-1-{5-[3-(2-metilfuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol
	493	1-{5-[3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol
	494	2,2-bis(metoximetil)-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	495	2,2-dietil-6-(3-(furan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	496	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxoindolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

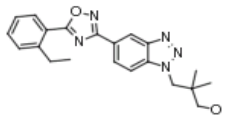
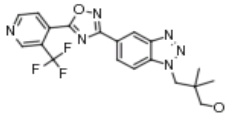
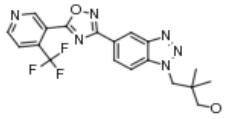
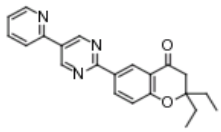
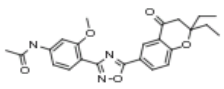
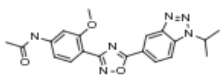
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	497	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxoindolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	498	5-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,1,3-benzoxadiazol
	499	5-[3-(2-chloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	500	6-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,2-dietil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	501	1-{5-[3-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol
	502	6-(3-(5-aminopiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona

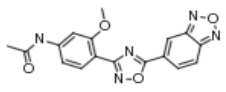
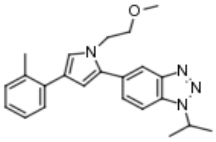
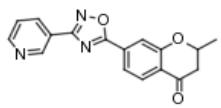
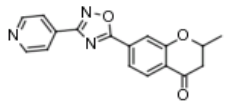
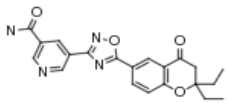
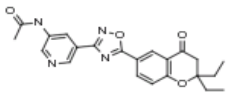
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	503	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxazolo[5,4-c]piridina
	504	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxazolo[5,4-c]piridina
	505	2,2-dimetil-3-(5-(5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	506	4-isopropoxi-4'-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo
	507	4'-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-(isopropilamino)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo
	508	4-(alilamino)-4'-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo

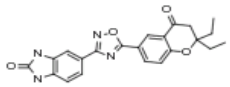
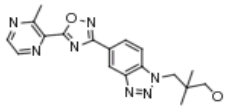
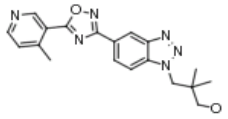
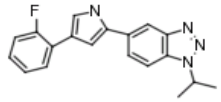
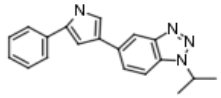
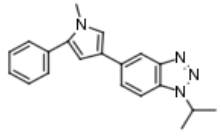
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	509	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)croman-4-ona
	510	2,2-dietil-6-(5-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)croman-4-ona
	511	5-[3-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	512	N-(4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)acetamida
	513	6-(3-(2-aminopiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona
	514	2-(isopropilamino)-5-(3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

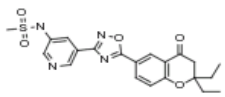
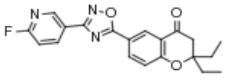
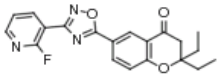
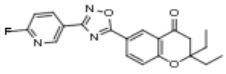
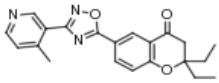
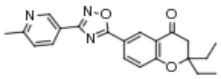
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	515	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-7-metoxibenzo[d]oxazol
	516	5-[4-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	517	5-[1-metil-4-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	518	1-{5-[3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol
	519	5-[3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3- benzotriazol
	520	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2,2-difluoropropil)amino]benzonitril

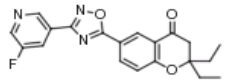
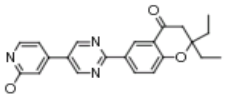
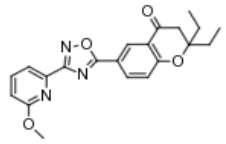
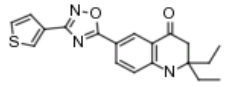
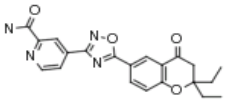
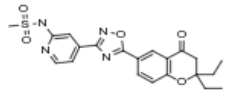
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	521	2,2-dietil-6-(3-(quinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	522	2,2-dietil-6-(3-(isoquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	523	3-(5-(5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol
	524	2,2-dimetil-3-(5-(5-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-1-il)propan-1-ol
	525	3-(5-(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2,2 -dimetilpropan-1-ol
	526	3-(5-(5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2,2 -dimetilpropan-1-ol

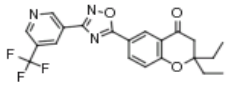
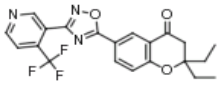
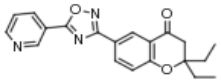
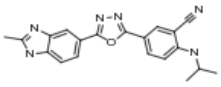
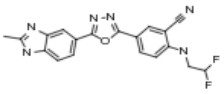
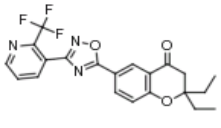
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	527	3-(5-(5-(2-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2,2 -dimetilpropan-1-ol
	528	2,2-dimetil-3-(5-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	529	2,2-dimetil-3-(5-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	530	2,2-dietil-6-(5-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)croman-4-ona
	531	N-{4-[5-(2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxifenil}acetamida
	532	N-(3-metoxi-4-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetamida

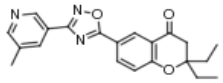
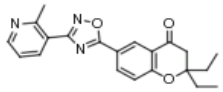
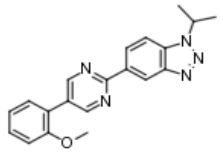
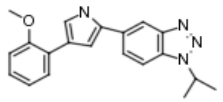
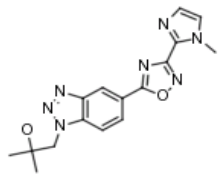
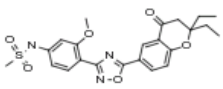
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	533	N-{4-[5-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxifenil}acetamida
	534	5-[1-(2-metoxietil)-4-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	535	2-metil-7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	536	2-metil-7-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	537	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida
	538	N-(5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)acetamida

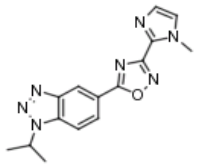
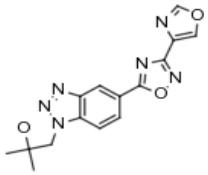
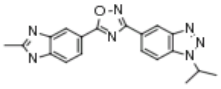
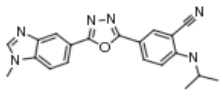
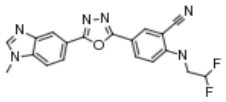
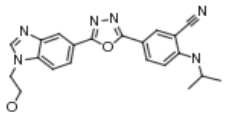
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	539	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
	540	2,2-dimetil-3-(5-(5-(3-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	541	2,2-dimetil-3-(5-(5-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	542	5-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	543	5-(5-fenil-1H-pirrol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	544	5-(1-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

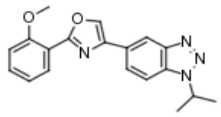
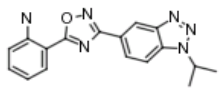
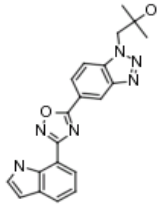
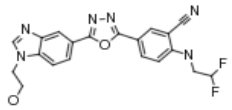
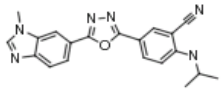
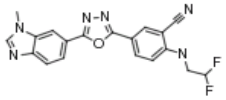
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	545	N-(5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)metanosulfonamida
	546	2,2-dietil-6-(3-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	547	2,2-dietil-6-(3-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	548	2,2-dietil-6-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	549	2,2-dietil-6-(3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	550	2,2-dietil-6-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona

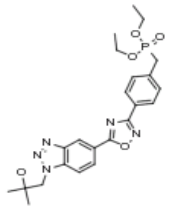
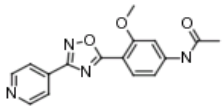
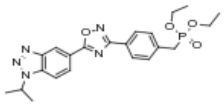
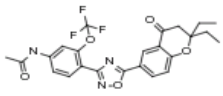
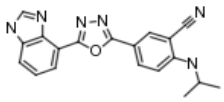
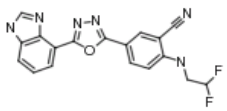
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	551	2,2-dietil-6-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	552	2,2-dietil-6-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)pirimidin-2-il)croman-4-ona
	553	2,2-dietil-6-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	554	2,2-dietil-6-(3-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona
	555	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida
	556	N-(4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanosulfonamida

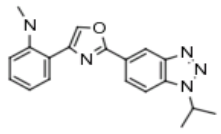
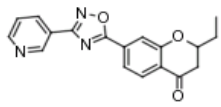
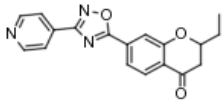
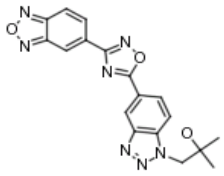
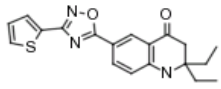
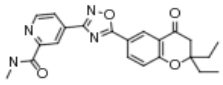
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	557	2,2-dietil-6-(3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	558	2,2-dietil-6-(3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	559	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)croman-4-ona
	560	5-[5-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	561	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	562	2,2-dietil-6-(3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona

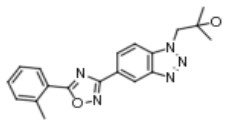
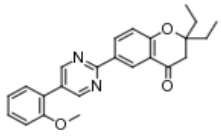
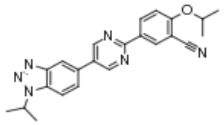
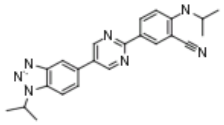
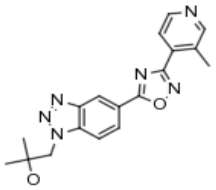
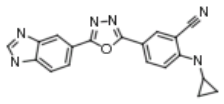
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	563	2,2-dietil-6-(3-(5-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	564	2,2-dietil-6-(3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	565	1-isopropil-5-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol
	566	5-[4-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	567	2-metil-1-{5-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol
	568	N-{4-[5-(2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxifenil}metanosulfonamida

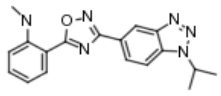
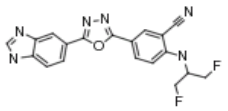
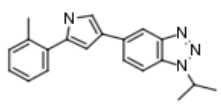
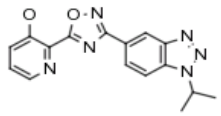
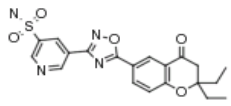
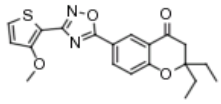
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	569	5-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	570	2-metil-1-{5-[3-(1,3-oxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol
	571	5-[5-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	572	5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	573	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	574	5-{5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo

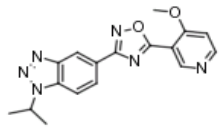
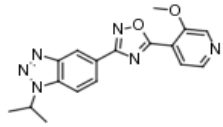
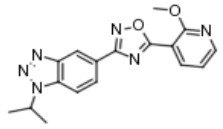
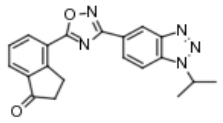
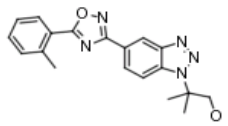
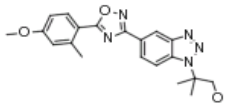
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	575	5-[2-(2-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	576	2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina
	577	1-{5-[3-(1H-indol-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol
	578	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-{5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}benzonitrilo
	579	5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	580	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo

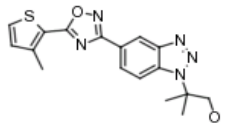
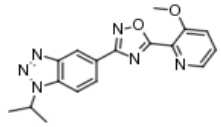
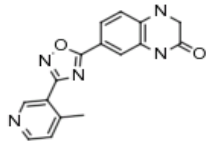
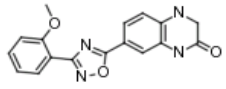
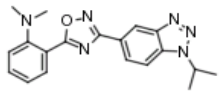
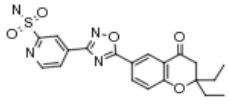
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	581	[(4-{5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metil]fosfonato
	582	N-{3-metoxi-4-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}acetamida
	583	dietil [(4-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3- il}fenil)metil]fosfonato
	584	N-{4-[5-(2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-(trifluorometoxi)fenil}acetamida
	585	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	586	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2,2-difluoroetil)amino]benzonitrilo

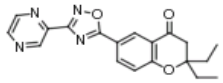
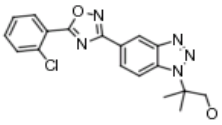
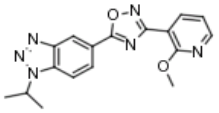
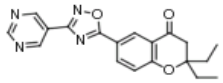
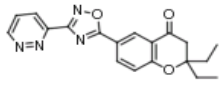
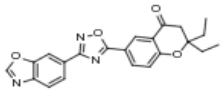
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	587	N-metil-2-{2-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,3-oxazol-4-il}anilina
	588	2-etil-7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	589	2-etil-7-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	590	1-{5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol
	591	2,2-dietil-6-(3-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona
	592	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-metilpicolinamida

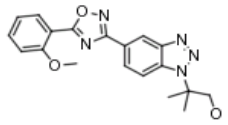
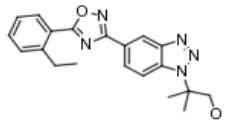
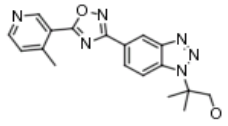
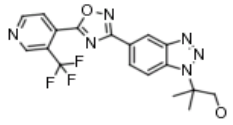
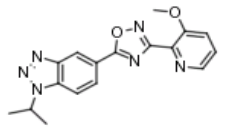
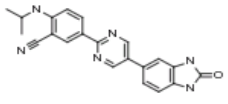
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	593	2-metil-1-(5-(5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il) propan-2-ol
	594	2,2-dietil-6-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)croman-4-ona
	595	2-isopropoxi-5-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo
	596	5-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pirimidin-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo
	597	2-metil-1-{5-[3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol
	598	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(ciclopropilamino)benzonitrilo

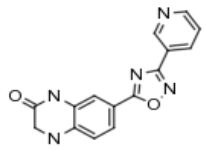
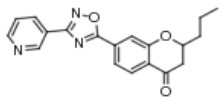
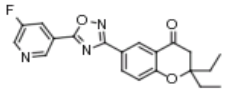
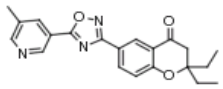
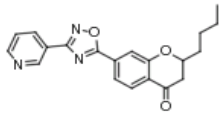
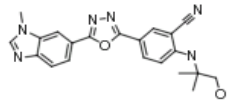
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	599	N-metil-2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina
	600	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1,3-difluoropropan-2-il)amino]benzonitrilo
	601	5-[5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	602	2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-3-ol
	603	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridine-3-sulfonamida
	604	2,2-dietil-6-(3-(3-metoxitiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona

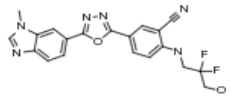
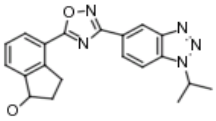
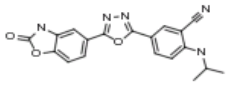
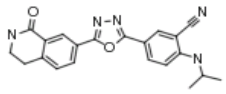
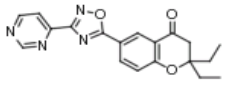
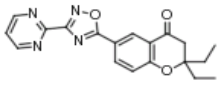
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	605	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	606	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	607	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	608	4-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
	609	2-metil-2-(5-(5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il) propan-1-ol
	610	2-(5-(5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol

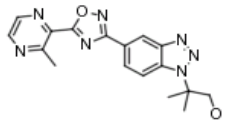
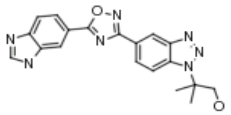
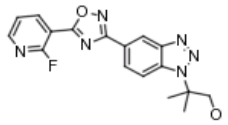
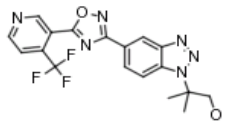
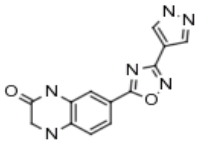
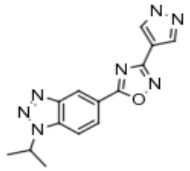
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	611	2-metil-2-(5-(5-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	612	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
	613	7-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona
	614	7-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona
	615	N,N-dimetil-2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina
	616	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridine-2-sulfonamida

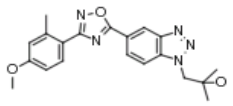
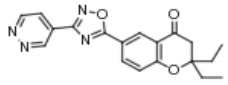
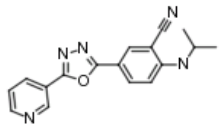
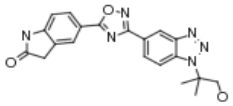
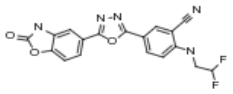
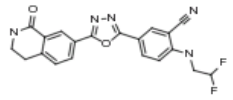
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	617	2,2-dietil-6-(3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	618	2-(5-(5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-1-ol
	619	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	620	2,2-dietil-6-(3-(pirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	621	2,2-dietil-6-(3-(piridazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	622	6-(3-(benzo[d]oxazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona

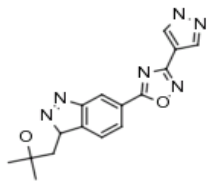
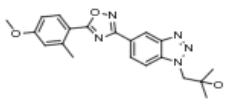
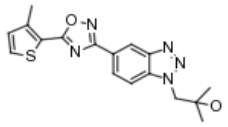
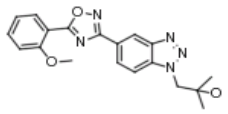
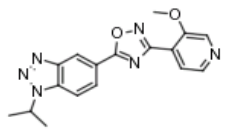
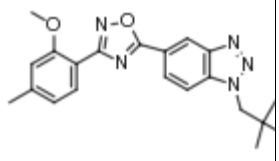
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	623	2-(5-(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-1-ol
	624	2-(5-(5-(2-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-1-ol
	625	2-metil-2-(5-(5-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	626	2-metil-2-(5-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	627	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
	628	2-(isopropilamino)-5-(5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo

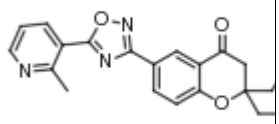
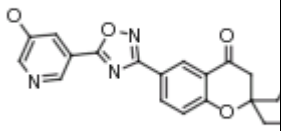
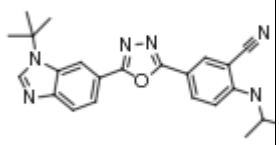
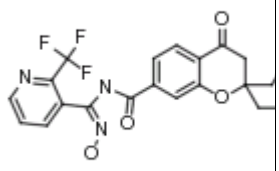
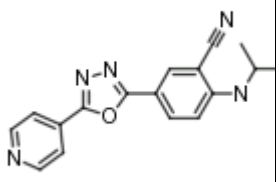
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	629	7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona
	630	2-propil-7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	631	2,2-dietil-6-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	632	2,2-dietil-6-[5-(5-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	633	2-butil-7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	634	2-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo

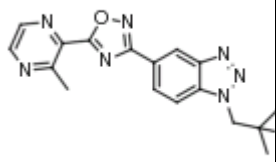
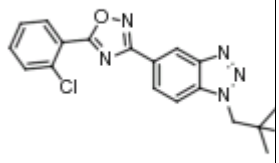
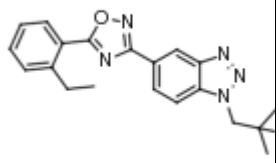
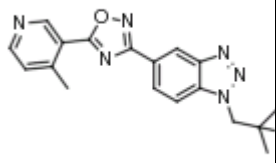
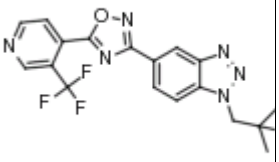
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	635	2-[(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	636	4-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol
	637	5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	638	5-[5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	639	2,2-dietil-6-(3-(pirimidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	640	2,2-dietil-6-(3-(pirimidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona

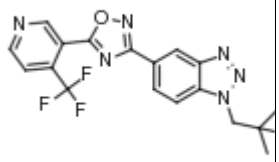
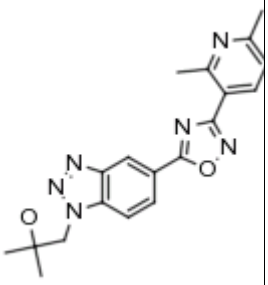
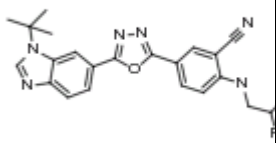
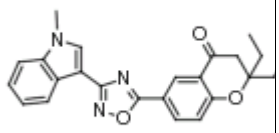
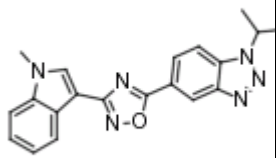
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	641	2-metil-2-(5-(5-(3-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	642	2-(5-(5-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol
	643	2-(5-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol
	644	2-metil-2-(5-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol
	645	7-[3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona
	646	1-(propan-2-il)-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol

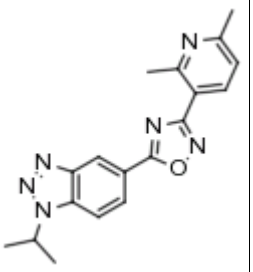
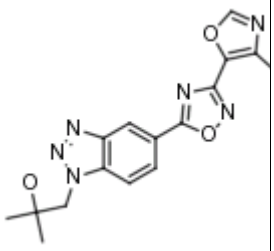
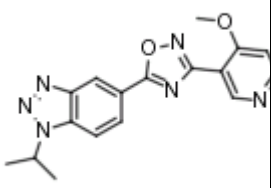
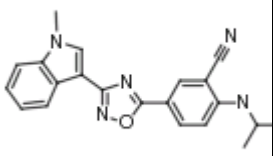
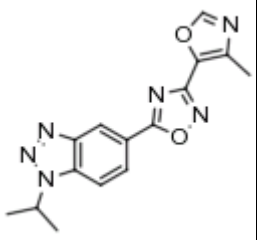
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	647	1-{5-[3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol
	648	2,2-dietil-6-(3-(piridazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona
	649	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo
	650	5-(3-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)indolin-2-ona
	651	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	652	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo

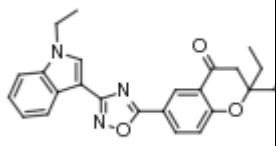
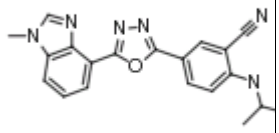
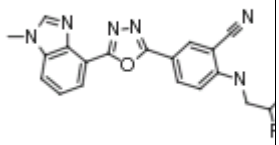
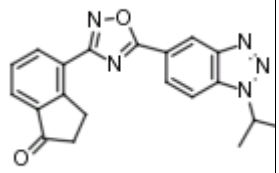
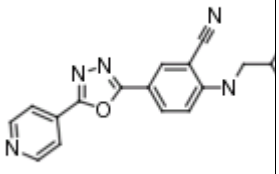
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	653	2-metil-1-{6-[3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3H-indazol-3-il}propan-2-ol
	654	1-(5-(5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol
	655	2-metil-1-(5-(5-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol
	656	1-(5-(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-2-ol
	657	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	662	1-{5-[3-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol

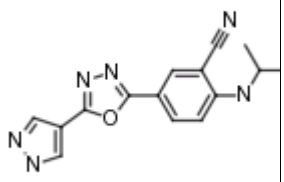
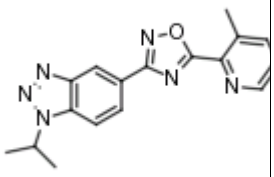
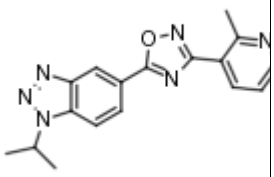
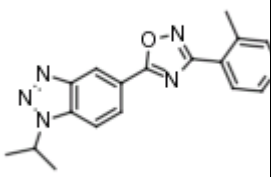
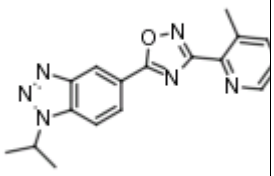
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	663	2,2-dietil-6-[5-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	664	2,2-dietil-6-[5-(5-hidroxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	665	5-[5-(1-terc-butil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	666	2,2-dietil-N-[(1E)-(hidroxiimino)[2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-carboxamida
	667	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo

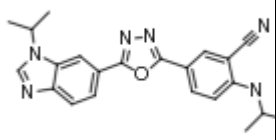
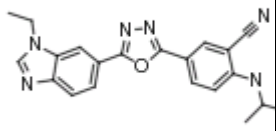
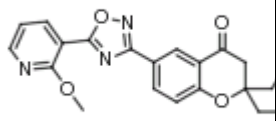
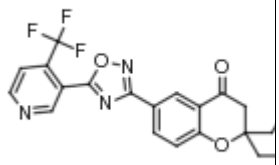
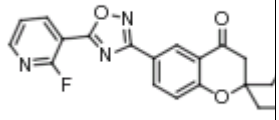
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	668	2-metil-1-(5-(5-(3-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol
	669	1-(5-(5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-2-ol
	670	1-(5-(5-(2-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano -2-ol
	671	2-metil-1-(5-(5-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol
	672	2-metil-1-(5-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol

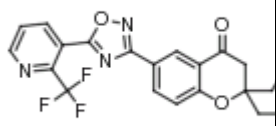
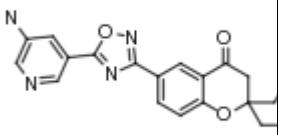
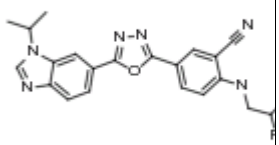
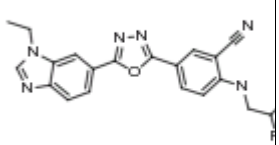
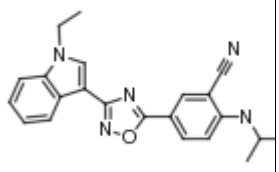
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	673	2-metil-1-(5-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol
	675	1-{5-[3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol
	676	5-[5-(1-terc-butil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2,2- difluoroetil)amino]benzonitrilo
	677	2,2-dietil-6-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	678	5-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

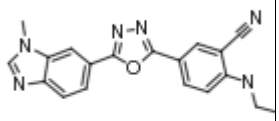
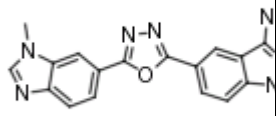
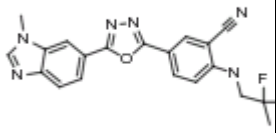
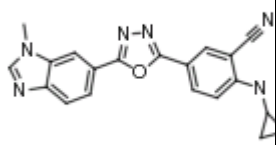
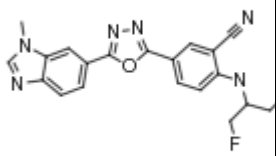
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	679	5-[3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazolo
	680	2-metil-1-{5-[3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol
	681	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	682	5-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	683	5-[3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazolo

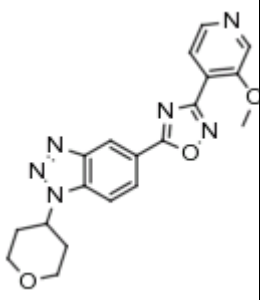
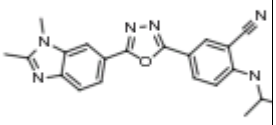
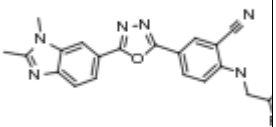
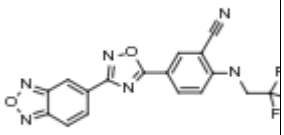
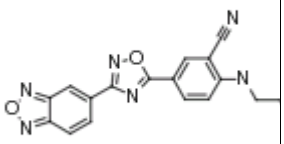
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	684	2,2-dietil-6-[3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	685	5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	686	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	687	4-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
	688	2-((2,2-difluoroetil)amino)-5-(5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo

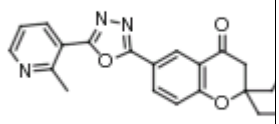
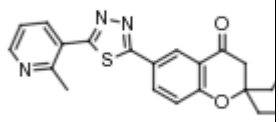
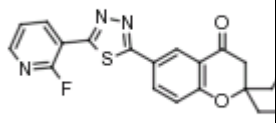
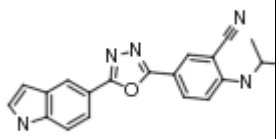
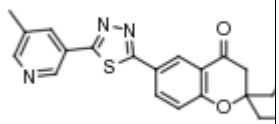
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	689	5-(5-(1H-pirazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo
	690	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol
	691	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol
	692	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol
	693	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol

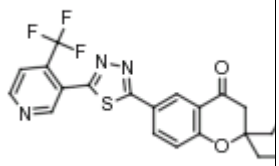
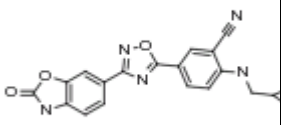
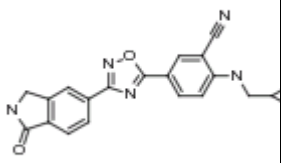
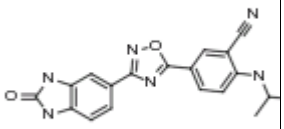
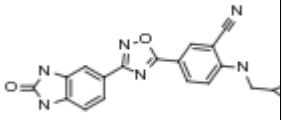
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	694	5-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	695	5-[5-(1-etil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	696	2,2-dietil-6-[5-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	697	2,2-dietil-6-{5-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	698	2,2-dietil-6-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

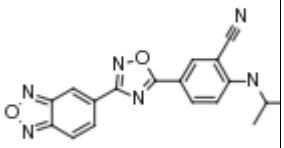
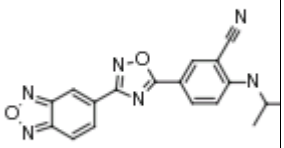
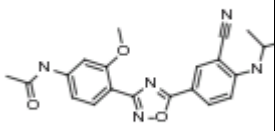
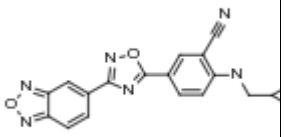
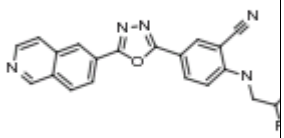
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	699	2,2-dietil-6-{5-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	700	6-[5-(5-aminopiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,2-dietil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona
	701	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}benzonitrilo
	702	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-etil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	703	5-[3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo

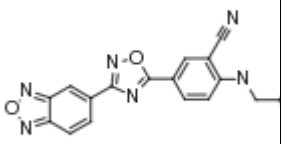
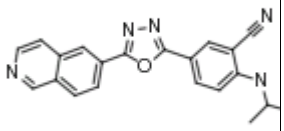
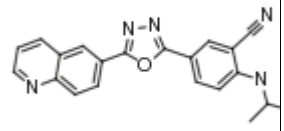
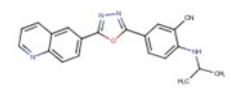
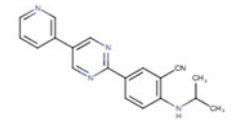
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	704	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	705	5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3-amina
	706	2-[(2,2-difluoropropil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	707	2-(ciclopropilamino)-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	708	2-[(1,3-difluoropropan-2-il)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo

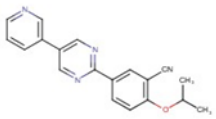
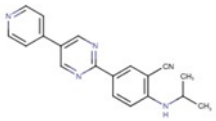
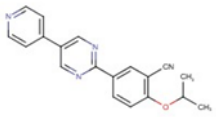
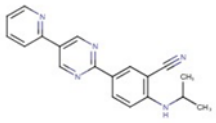
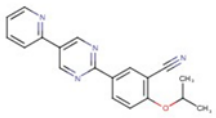
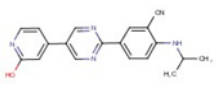
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	709	5-[3-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol
	710	5-[5-(1,2-dimetil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	711	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1,2-dimetil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	712	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzonitrilo
	713	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]benzonitrilo

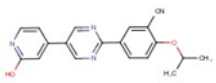
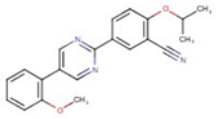
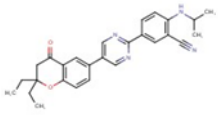
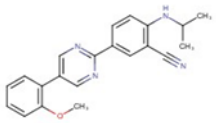
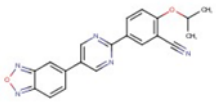
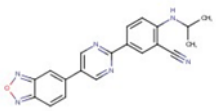
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	718	2,2-dietil-6-(5-(2-metilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)croman-4-ona
	719	2,2-dietil-6-(5-(2-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona
	720	2,2-dietil-6-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona
	721	5-(5-(1H-indol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo
	724	2,2-dietil-6-(5-(5-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona

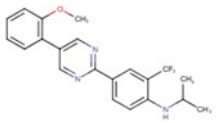
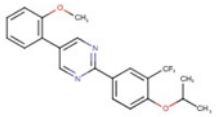
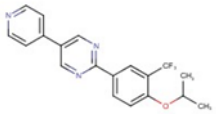
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	725	2,2-dietil-6-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona
	726	2-(ciclopropilmetilamino)-5-[3-(2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo
	727	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(1-oxoisoindolin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	728	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo
	729	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	730	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	730	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	731	N-[4-(5-{3-ciano-4-[(propan-2-il)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metoxifenil]acetamida
	732	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2,2-difluoroetil)amino]benzonitrilo
	733	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo

Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	734	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo
	735	5-[5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo
	736	2-[(propan-2-il)amino]-5-[5-(quinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	736	2-[(propan-2-il)amino]-5-[5-(quinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo
	737	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo

Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	738	2-isopropoxi-5-(5-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo
	739	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo
	740	2-isopropoxi-5-(5-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo
	741	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo
	742	2-isopropoxi-5-(5-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo
	743	5-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)pirimidin-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo

Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	744	5-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)pirimidin-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo
	745	2-isopropoxi-5-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzonitrilo
	746	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)pirimidin-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo
	747	2-(isopropilamino)-5-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzonitrilo
	748	5-(5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo
	749	5-(5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo

Estructura	Número del compuesto	Nombre químico
	750	N-isopropil-4-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)anilina
	751	2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-(2-metoxifenil)pirimidina
	752	2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-4-il)pirimidina

Si bien los compuestos descritos en este documento pueden mostrarse con estereoquímicas específicas aproximadamente ciertos átomos, como *cis* o *trans*, los compuestos también pueden prepararse en la orientación opuesta o en una mezcla racémica. Dichos isómeros o mezclas racémicas están abarcados por la presente descripción. Además, si bien los compuestos se muestran colectivamente en una tabla, cualquier compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede elegirse de la tabla y utilizarse en las modalidades proporcionadas en el presente documento.

En algunas modalidades, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal farmacéutica de este de cualquier compuesto descrito en el presente documento para métodos de tratamiento o prevención de una convulsión, una crisis epiléptica o un síndrome relacionado con la epilepsia en un sujeto como se describe en el presente documento.

Los compuestos descritos en este documento se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en este documento y en los ejemplos. Los métodos descritos en este documento se pueden adaptar basándose en los compuestos deseados y descritos en este documento. En algunas modalidades, el método se realiza de acuerdo con los siguientes esquemas, en donde Q y L son los sustituyentes que se muestran y describen en este documento y resultarán evidentes para los expertos en la técnica basándose en la presente descripción. En algunas modalidades, este método se puede utilizar para preparar uno o más compuestos, como se describe en el presente

documento, y será evidente para un experto en la técnica qué compuestos se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

Las condiciones y temperaturas se pueden variar, como se muestra en los ejemplos descritos en este documento. Estos esquemas son esquemas sintéticos no taxativos y las rutas sintéticas pueden modificarse, como será evidente para un experto en la técnica que lea la presente memoria descriptiva. Los compuestos también se pueden preparar según los esquemas descritos en los Ejemplos.

Los compuestos pueden utilizarse para modular el receptor S1P1. Por lo tanto, en algunas modalidades, los compuestos pueden denominarse compuestos moduladores del receptor S1P1.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar de cualquier manera convencional por cualquier vía en donde sean activos. La administración puede ser sistémica, tópica u oral. Por ejemplo, la administración puede ser a través, de modo no taxativo, de las vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, oral, bucal, sublingual u ocular, o intravaginal, por inhalación, por inyecciones de depósito o por implantes. El modo de administración puede depender de las afecciones o enfermedades a las que se dirige o trata. La selección de la ruta específica de administración puede ser seleccionada o ajustada por el médico según métodos conocidos por el médico para obtener la respuesta clínica deseada.

En algunas modalidades, puede ser deseable administrar uno o más compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, localmente en un área que necesita tratamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, y de modo no taxativo, por infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un apósito para heridas después de la cirugía, por inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, en donde el implante es de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluidas membranas, tales como membranas o fibras de Silastic.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse solos o en combinación (concurrente o en serie) con otros productos farmacéuticos. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en combinación con otros fármacos antiepilépticos y similares. Los ejemplos de otros productos farmacéuticos o medicamentos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, los descritos en el presente documento.

Los medios y métodos para la administración son conocidos en la técnica y un experto puede consultar varias referencias farmacológicas como guía (véase, por ejemplo, Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6ª edición, MacMillan Publishing Co., Nueva York (1980)).

La cantidad de compuesto a administrar es aquella cantidad que sea terapéuticamente eficaz. La dosis que se administrará dependerá de las características del sujeto que se esté tratando,

por ejemplo, el animal en particular tratado, la edad, el peso, la salud, los tipos de tratamiento simultáneo, si los hay, y la frecuencia de los tratamientos, y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica (por ejemplo, por el clínico). La dosificación estándar de protamina se puede utilizar y ajustar (es decir, aumentar o disminuir) en función de los factores descritos anteriormente. La selección del régimen de dosis específico puede ser seleccionada, ajustada o valorada por el médico de acuerdo con métodos conocidos por el médico para obtener la respuesta clínica deseada.

La cantidad de un compuesto descrito en este documento que será eficaz en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, afección o trastorno en particular dependerá de la naturaleza y el alcance de la enfermedad, afección o trastorno, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. Además, se pueden emplear opcionalmente análisis in *vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear en las composiciones también dependerá de la vía de administración y de la gravedad del trastorno, y debe decidirse según el juicio del médico y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, un intervalo de dosificación adecuado para la administración oral es, en general, de aproximadamente 0.001 miligramos a aproximadamente 200 miligramos por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 70 miligramos por kilogramo de peso corporal peso, desde aproximadamente 0.1 miligramos hasta aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de peso corporal, desde aproximadamente 0.5 miligramos hasta aproximadamente 20 miligramos por kilogramo de peso corporal, o desde aproximadamente 1 miligramo hasta aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso corporal. En algunas modalidades, la dosis oral es de aproximadamente 5 miligramos por kilogramo de peso corporal.

En algunas modalidades, los intervalos de dosificación adecuados para la administración intravenosa (i.v.) son de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kg peso corporal, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 35 mg por kg de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para otros modos de administración pueden calcularse en base a las dosificaciones anteriores, como es de conocimiento por parte de los expertos en la técnica. Por ejemplo, las dosis recomendadas para administración intranasal, transmucosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica o administración por inhalación están en el intervalo de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 200 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal. Las dosis eficaces

pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o en modelos animales. Dichos modelos y sistemas animales son bien conocidos en la técnica.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, como inyección en bolo o infusión continua. Los compuestos pueden administrarse por infusión continua por vía subcutánea durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, como en ampollas o en envases multidosis, con la adición opcional de un conservante. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En algunas modalidades, el inyectable está en forma de acción corta, de depósito o de implante y gránulo inyectado por vía subcutánea o intramuscular. En algunas modalidades, la forma de dosificación parenteral es la forma de una solución, suspensión, emulsión o polvo seco.

Para la administración oral, los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular combinando los compuestos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos portadores permiten que los compuestos se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, líquidos, geles, jarabes, pastillas, gránulos, polvos, gránulos, pastas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas y similares, para la ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse, por ejemplo, añadiendo un excipiente sólido, triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, entre otros, rellenos tales como azúcares, incluidos, entre otros, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, entre otros, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, como, entre otros, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una de sus sales, como alginato sódico.

Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente apetecible. Además, cuando se encuentran en forma de tabletas o píldoras, las composiciones se pueden recubrir para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un período prolongado de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo también son adecuadas para los

compuestos administrados por vía oral. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son adecuadamente de calidad farmacéutica.

Los núcleos de grageas se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados. Para ello pueden utilizarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar por vía oral incluyen, entre otras, cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de encaje a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en forma de presentación de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, como gelatina para utilizar en un inhalador o insuflador, que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, como lactosa o almidón.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, como las que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden formular en composiciones vaginales tales como cremas vaginales, supositorios, pesarios, anillos vaginales y dispositivos intrauterinos.

En la administración transdérmica, los compuestos se pueden aplicar a un emplasto, o se pueden aplicar mediante sistemas terapéuticos transdérmicos que, en consecuencia, se suministran

al organismo. En algunas modalidades, los compuestos están presentes en cremas, soluciones, polvos, emulsiones fluidas, suspensiones fluidas, semisólidos, ungüentos, pastas, geles, jaleas y espumas, o en parches que contienen cualquiera de estos.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Las inyecciones de depósito se pueden administrar a aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses o a intervalos más prolongados. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

En algunas modalidades, los compuestos pueden administrarse en un sistema de liberación controlada. En una modalidad, puede utilizarse una bomba (véase, Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507 Saudek et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574). En algunas modalidades, se pueden utilizar materiales poliméricos (véase, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger et al., J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también, Levy et al., Science, 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., J. Neurosurg., 1989, 71, 105). En otra modalidad más, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad del objetivo de los compuestos descritos en el presente documento, como el hígado, lo que requiere solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Pueden utilizarse otros sistemas de liberación controlada analizados en la revisión de Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533).

También se conoce en la técnica que los compuestos pueden estar contenidos en dichas formulaciones con diluyentes, rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrofóbicos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, amortiguadores, humectantes, hidratantes, solubilizantes, conservantes y humectantes farmacéuticamente aceptables y similares. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes adecuados en fase sólida o gel. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen, de modo no taxativo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar con agentes que incluyen, entre otros, analgésicos tópicos (p. ej., lidocaína), dispositivos de barrera (p. ej., GelClair) o enjuagues (p. ej., Caphosol).

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase, Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533; Treat et al., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, págs. 353-365 (1989), Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; véase ibid en general.)

Las composiciones adecuadas incluyen, de modo no taxativo, composiciones orales no absorbibles. Las composiciones adecuadas también incluyen, de modo no taxativo, solución salina, agua, soluciones de ciclodextrina y soluciones amortiguadas de pH 3-9.

Los compuestos descritos en este documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden formular con numerosos excipientes que incluyen, entre otros, agua purificada, propilenglicol, PEG 400, glicerina, DMA, etanol, alcohol bencílico, ácido cítrico/citrato de sodio (pH3), ácido cítrico/citrato de sodio (pH5), tris(hidroximetil)aminometano HCl (pH 7.0), solución salina al 0.9 % y solución salina al 1.2 %, y cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el excipiente se elige entre propilenglicol, agua purificada y glicerina.

En algunas modalidades, la formulación puede liofilizarse hasta un sólido y reconstituirse, por ejemplo, con agua antes de su uso.

Cuando se administran a un mamífero (p. ej., a un animal para uso veterinario o a un ser humano para uso clínico), los compuestos se pueden administrar en forma aislada.

Cuando se administran a un ser humano, los compuestos pueden ser estériles. El agua es un portador adecuado cuando el compuesto de fórmula I se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH.

Las composiciones descritas en este documento pueden tomar la forma de una solución, suspensión, emulsión, tableta, píldora, gránulo, cápsula, cápsula que contiene un líquido, polvo, formulación de liberación sostenida, supositorio, aerosol, aerosol o cualquier otra forma adecuada para su uso. Los ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, AR Gennaro (Editor) Mack Publishing Co.

En algunas modalidades, los compuestos se formulan de acuerdo con los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración a seres humanos. Normalmente, los compuestos son soluciones en amortiguador acuoso isotónico estéril. Cuando sea

necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local, tal como lidocaína para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo seco liofilizado o un concentrado sin agua en un recipiente herméticamente cerrado, como una ampolla o un sobre, que indica la cantidad de agente activo. Cuando el compuesto se va a administrar por infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando el compuesto se administre por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes se mezclen antes de la administración.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se puede dividir en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades individuales de las preparaciones, por ejemplo, tabletas, cápsulas y polvos empaquetados en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, un sello o una tableta, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas empaquetadas.

En algunas modalidades, una composición está en forma de un líquido en donde el agente activo (es decir, uno de los polímeros u oligómeros facialmente anfifílicos descritos en este documento) está presente en solución, suspensión, emulsión o solución/suspensión. En algunas modalidades, la composición líquida está en forma de gel. En otras modalidades, la composición líquida es acuosa. En algunas modalidades, la composición se presenta en forma de ungüento.

En algunas modalidades, la composición se encuentra en forma de un artículo sólido. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición oftálmica es un artículo sólido que se puede insertar en un lugar adecuado del ojo, como entre el ojo y el párpado o en el saco conjuntival, en donde libera el agente activo como se describe, por ejemplo, en la Patente estadounidense No. 3,863,633; Patente estadounidense No. 3,867,519; Patente estadounidense No. 3,868,445; Patente estadounidense No. 3,960,150; Patente estadounidense No. 3,963,025; Patente estadounidense No. 4,186,184; Patente estadounidense No. 4,303,637; Patente estadounidense No. 5,443,505; y Patente estadounidense No. 5,869,079. La liberación de tal artículo es normalmente hacia la córnea, ya sea a través del fluido lagrimal que baña la superficie de la córnea, o directamente hacia la propia córnea, con la que el artículo sólido generalmente está en contacto íntimo. Los artículos sólidos adecuados para implantarse en el ojo de esta manera generalmente se componen principalmente de polímeros y pueden ser bioerosionables o no bioerosionables. Los polímeros bioerosionables que se pueden utilizar en la preparación de implantes oculares que llevan uno o más compuestos

incluyen, entre otros, poliésteres alifáticos tales como polímeros y copolímeros de poli(glicólido), poli(láctido), poli(épsilon-caprolactona), poli-(hidroxibutirato) y poli(hidroxivalerato), poliaminoácidos, poliortoésteres, polianhídridos, policarbonatos alifáticos y poliéter lactonas. Los polímeros no bioerosionables adecuados incluyen elastómeros de silicona.

Las composiciones descritas en este documento pueden contener conservantes. Los conservantes adecuados incluyen, entre otros, sustancias que contienen mercurio tales como sales de fenilmercurio (p. ej., acetato, borato y nitrato de fenilmercurio) y timerosal; dióxido de cloro estabilizado; compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio; imidazolidinilurea; parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno, y sales de estos; fenoxietanol; clorofenoxietanol; fenoxipropanol; clorobutanol; clorocresol; alcohol feniletílico; EDTA disódico; y ácido sórbico y sales de este.

Opcionalmente, se pueden incluir uno o más estabilizadores en las composiciones para mejorar la estabilidad química cuando se requiera. Los estabilizadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, agentes quelantes o agentes formadores de complejos, tales como, por ejemplo, el agente formador de complejos de calcio ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Por ejemplo, se puede incluir en la composición una cantidad apropiada de EDTA o una sal de este, por ejemplo, la sal disódica, para complejar el exceso de iones de calcio y evitar la formación de gel durante el almacenamiento. El EDTA o una sal de este puede incluirse adecuadamente en una cantidad de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 0.5 %. En aquellas modalidades que contienen un conservante distinto del EDTA, el EDTA o una sal de este, más particularmente el EDTA disódico, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.025 % a aproximadamente 0.1 % en peso.

También se pueden incluir uno o más antioxidantes en las composiciones. Los antioxidantes adecuados incluyen, entre otros, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteína, policuaternio-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos conservantes se emplean típicamente a un nivel de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 1.0 % en peso.

En algunas modalidades, los compuestos se solubilizan al menos en parte mediante un agente solubilizante aceptable. Ciertos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo el polisorbato 80, pueden ser útiles como agentes solubilizantes, al igual que los glicoles, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 (PEG-400) y éteres de glicol oftálmicamente aceptables.

Los agentes solubilizantes adecuados para las composiciones en solución y solución/suspensión son las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas adecuadas se pueden elegir entre α-

ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina, alquilciclodextrinas (p. ej., metil-β-ciclodextrina, dimetil-β-ciclodextrina, dietil-β-ciclodextrina), hidroxialquilciclodextrinas (p. ej., hidroxietil-β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina), carboxi-alquilciclodextrinas (p. ej., carboximetil-β-ciclodextrina), sulfoalquiléter ciclodextrinas (p. ej., sulfobutiléter-β-ciclodextrina) y similares. Las aplicaciones oftálmicas de las ciclodextrinas han sido revisadas en Rajewski et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1996, 85, 1155-1159.

En algunas modalidades, la composición contiene opcionalmente un agente de suspensión. Por ejemplo, en aquellas modalidades en donde la composición es una suspensión o solución/suspensión acuosa, la composición puede contener uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen, de modo no taxativo, polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo reticulados.

En las composiciones se pueden incluir uno o más agentes reguladores del pH y/o agentes amortiguadores aceptables, incluidos ácidos tales como acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y amortiguadores tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y amortiguadores se incluyen en la cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un rango aceptable.

Se pueden incluir una o más sales aceptables en las composiciones en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen, de modo no taxativo, aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito. En algunas modalidades, las sales incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio. En algunas modalidades, la sal es cloruro de sodio.

Opcionalmente, se pueden incluir en las composiciones uno o más tensioactivos aceptables, preferiblemente tensioactivos no iónicos, o codisolventes para mejorar la solubilidad de los componentes de las composiciones o para impartir estabilidad física, o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno (60); y éteres de alquilo de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40; polisorbato 20, 60 y 80; tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic® F-68, F84 y P-103); ciclodextrina; u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Normalmente, dichos codisolventes o tensioactivos se emplean en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 2 % en peso.

En algunas modalidades, se proporcionan paquetes o kits farmacéuticos que comprenden

uno o más recipientes llenos de uno o más compuestos descritos en el presente documento. Asociado opcionalmente con dicho(s) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, notificación que refleja la aprobación de la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana para tratar una afección, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. En algunas modalidades, el kit contiene más de un compuesto descrito en este documento. En algunas modalidades, el kit comprende un compuesto descrito en el presente documento en una forma de dosificación inyectable única, como una dosis única dentro de un dispositivo inyectable, como una jeringa con una aguja.

Se ha encontrado que la modulación del receptor S1P1 es un objetivo para el tratamiento de ciertos trastornos.

En algunas modalidades, los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran al sujeto para cualquier afección o indicación proporcionada en el presente documento sin causar linfopenia o inmunosupresión significativas. En algunas modalidades, los métodos se realizan sin causar linfopenia o inmunosupresión.

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración al sujeto de uno o más compuestos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de estos. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que necesita dicho tratamiento. Como se describe en el presente documento, en algunas modalidades, el sujeto es un mamífero, tal como, entre otros, un ser humano.

En algunas modalidades, también se proporcionan uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una convulsión, epilepsia y/o síndrome relacionado con la epilepsia, incluyendo, de modo no taxativo, las condiciones descritas en el presente documento, en un sujeto, como los descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, también se proporcionan uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una convulsión, epilepsia, y/o síndrome relacionado con la epilepsia, incluyendo, de modo no taxativo, las condiciones descritas en el presente documento, en un sujeto, como los descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, también se proporcionan uno o más compuestos descritos

anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención de una convulsión, epilepsia, y/o síndrome relacionado con la epilepsia, incluyendo, de modo no taxativo, las condiciones descritas en el presente documento, en un sujeto, como los descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, también se proporcionan uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una convulsión, epilepsia, y/o síndrome relacionado con la epilepsia, incluyendo, de modo no taxativo, las condiciones descritas en el presente documento, en un sujeto, como los descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, también se proporcionan uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en el tratamiento de una convulsión, epilepsia, y/o síndrome relacionado con la epilepsia, incluyendo, de modo no taxativo, las condiciones descritas en el presente documento, en un sujeto, como los descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, también se proporcionan uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la prevención de una convulsión, epilepsia, y/o síndrome relacionado con la epilepsia, incluyendo, de modo no taxativo, las condiciones descritas en el presente documento, en un sujeto, como los descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades, también se proporcionan uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una convulsión, epilepsia, y/o síndrome relacionado con la epilepsia, incluyendo, de modo no taxativo, las condiciones descritas en el presente documento, en un sujeto, como los descritos en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

Las presentes modalidades también proporcionan el uso de uno o más compuestos descritos anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, en la modulación de la actividad del receptor S1P1, como la presencia en la superficie de la célula. En algunas modalidades, los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de estos o sus

composiciones farmacéuticas modulan la internalización, el tráfico y/o la degradación del receptor S1P1. En algunas modalidades, los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de estos o las composiciones farmacéuticas de estos, modulan la vía modulada por la proteína G del receptor S1P1.

Las presentes modalidades también proporcionan el uso de uno o más compuestos descritos anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, en la modulación de la actividad del receptor S1P1, como la presencia en la superficie de la célula. En algunas modalidades, los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de estos o sus composiciones farmacéuticas modulan la internalización, el tráfico y/o la degradación del receptor S1P1. En algunas modalidades, los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de estos o las composiciones farmacéuticas de estos, modulan la vía modulada por la proteína G del receptor S1P1.

Como se utiliza en el presente documento, "modulación" puede referirse a la inhibición o potenciación de una actividad específica. Por ejemplo, la modulación del receptor S1P1 puede referirse a la inhibición y/o activación de la vía mediada por proteína G del receptor S1P1. En algunas modalidades, la modulación se refiere a la inhibición o activación de la β-vía mediada por la arrestina del receptor S1P1. En algunas modalidades, la modulación se refiere a la inhibición o activación de la internalización del receptor S1P1. En algunas modalidades, la modulación se refiere a la inhibición o activación de cualquier vía de señalización celular, o entidad intracelular y/o extracelular que está directa o indirectamente modulada por los receptores S1P1. La actividad de un receptor S1P1 se puede medir mediante cualquier método, incluidos, entre otros, los métodos descritos en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser agonistas, similares a agonistas, antagonistas o similares a antagonistas del receptor S1P1. La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la señalización del receptor S1P1 puede medirse utilizando cualquier análisis conocido en la técnica utilizado para detectar la señalización mediada por el receptor S1P1 o la actividad del receptor S1P1, o la ausencia de tal señalización/actividad. "Actividad del receptor S1P1" se refiere a la capacidad de un receptor S1P1 para transducir una señal. Dicha actividad se puede medir, por ejemplo, en una célula heteróloga, mediante el acoplamiento de un receptor S1P1 (o un receptor S1P1 quimérico) a un efector posterior, como la adenilato ciclasa.

Una "actividad inducida por ligando natural", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la activación del receptor S1P1 por un ligando endógeno del receptor S1P1. La actividad se puede evaluar utilizando cualquier número de criterios de valoración para medir la actividad del receptor S1P1.

Generalmente, los análisis para probar compuestos que modulan la transducción de señales mediada por el receptor S1P1 incluyen la determinación de cualquier parámetro que esté directa o indirectamente bajo la influencia de un receptor S1P1, por ejemplo, un efecto funcional, físico o químico.

Las muestras o análisis que comprenden receptores S1P1 que se tratan con un activador, inhibidor o modulador potencial se comparan con muestras de control sin el inhibidor, activador o modulador para examinar el grado de inhibición. A las muestras de control (sin tratar con inhibidores) se les asigna un valor relativo de actividad del receptor S1P1 del 100 %. La inhibición de un receptor S1P1 se logra cuando el valor de la actividad del receptor S1P1 en relación con el control es de aproximadamente 80 %, 50 % o 25 %. La activación de un receptor S1P1 se logra cuando el valor de la actividad del receptor S1P1 en relación con el control (sin tratar con activadores) es 110 %, 150 % o 200-500 % (es decir, de dos a cinco veces mayor en relación con el control), o 1000-3000 % o superior. Por ejemplo, en algunas modalidades, se utilizan análisis que comprenden receptores S1P1 que se tratan con un posible activador, inhibidor o modulador para medir la capacidad funcional de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de un agonista del receptor S1P1 conocido o para activar las vías de señalización celular medidas en el análisis. La inhibición de un receptor S1P1 se logra cuando el valor de actividad medido provocado por un agonista del receptor S1P1 conocido, como S1P (ligando endógeno) o fingolimod, es bloqueado por el compuesto analizado. La activación de los receptores S1P1 por los compuestos de prueba se logra cuando la activación de los receptores S1P1 por los compuestos probados es del 50 % o más en relación con la eficacia total de un agonista conocido (S1P, fingolimod).

Los efectos de los compuestos sobre la función de un receptor S1P1 pueden medirse examinando cualquiera de los parámetros descritos anteriormente. Cualquier cambio fisiológico adecuado que afecte a la actividad del receptor S1P1 puede utilizarse para evaluar la influencia de un compuesto sobre los receptores S1P1 y la actividad del receptor S1P1 mediada por ligando natural. Cuando las consecuencias funcionales se determinan utilizando células o animales intactos, también se pueden medir una variedad de efectos, como cambios en los segundos mensajeros intracelulares, como el AMPc.

Los moduladores de la actividad del receptor S1P1 se pueden analizar utilizando polipéptidos del receptor S1P1, como se describe en el presente documento, ya sea recombinante o de origen natural. La proteína puede aislarse, expresarse en una célula, expresarse en una membrana derivada de una célula, expresarse en un tejido o en un animal. Por ejemplo, las células neuronales, las células del sistema inmunitario, las células transformadas o las membranas pueden utilizarse para probar los polipéptidos del receptor S1P1 descritos en este documento. La modulación se analiza utilizando uno de los análisis *in vitro* o *in vivo* descritos en este documento.

La transducción de señales y el tráfico celular también se pueden examinar *in vitro* con reacciones solubles o de estado sólido, utilizando una molécula quimérica como un dominio extracelular de un receptor unido covalentemente a un dominio heterólogo de transducción de señales, o un dominio extracelular heterólogo unido covalentemente a la transmembrana y o dominio citoplasmático de un receptor. Además, los dominios de unión a ligandos de la proteína de interés pueden utilizarse *in vitro* en reacciones solubles o en estado sólido para analizar la unión a ligandos.

La unión del ligando a un receptor S1P1, un dominio o una proteína quimérica se puede analizar en varios formatos. La unión se puede realizar en solución, en una membrana bicapa, unida a una fase sólida, en una monocapa lipídica o en vesículas. Por ejemplo, en un análisis, la unión del ligando natural a su receptor se mide en presencia de un modulador candidato, como el compuesto descrito en este documento. Alternativamente, la unión del modulador candidato puede medirse en presencia del ligando natural. A menudo, se utilizan análisis competitivos que miden la capacidad de un compuesto para competir con la unión del ligando natural al receptor. La unión se puede analizar midiendo, por ejemplo, cambios en las características espectroscópicas (por ejemplo, fluorescencia, absorbancia, índice de refracción), cambios hidrodinámicos (por ejemplo, forma) o cambios en las propiedades cromatográficas o de solubilidad.

Otra tecnología que se puede utilizar para evaluar las interacciones entre el receptor S1P1 y la proteína en células vivas implica la transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia (BRET). Se puede encontrar un análisis detallado sobre BRET en Kroeger *et al.*, J. Biol. Chem., 276(16):12736 43 (2001).

Después de que el receptor se exprese en una célula, las células se pueden cultivar en medios apropiados en la placa celular apropiada. Las células se pueden colocar en placas, por ejemplo, a razón de 5000-10000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos. En algunas modalidades, las células se colocan en placa a aproximadamente 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 o 10 000 células/por pocillo. Las placas pueden tener cualquier número de pocillos y el número de células se puede modificar en consecuencia.

Cualquier medicamento que tenga utilidad en una aplicación descrita en el presente documento puede utilizarse en terapia conjunta, administración conjunta o formulación conjunta con una composición como se describe anteriormente. Por lo tanto, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar antes, al mismo tiempo o después de que dichos agentes terapéuticos se administren a un sujeto.

El medicamento adicional se puede administrar en terapia conjunta (incluida la formulación conjunta) con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento.

En algunas modalidades, la respuesta de la enfermedad o trastorno al tratamiento se controla y el régimen de tratamiento se ajusta, si es necesario, a la luz de dicho control.

La frecuencia de administración es normalmente tal que el intervalo de dosificación, por ejemplo, el período de tiempo entre una dosis y la siguiente, durante las horas de vigilia es de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas. Los expertos en la técnica entenderán que un intervalo de dosificación apropiado depende en cierta medida del período de tiempo durante el cual la composición seleccionada es capaz de mantener una concentración de los compuestos en el sujeto y/o en el tejido diana (p. ej., por valor máximo de la CE_{50} (la concentración mínima del compuesto que modula la actividad del receptor en un 90 %). Idealmente, la concentración permanece por valor máximo de CE_{50} durante al menos el 100 % del intervalo de dosificación. Cuando esto no sea posible, se desea que la concentración permanezca por valor máximo de la CE_{50} durante al menos aproximadamente el 60 % del intervalo de dosificación o que permanezca por valor máximo de la CE_{50} durante al menos aproximadamente el 40 % del intervalo de dosificación.

La presente descripción también proporciona las siguientes modalidades no taxativas:

Con el fin de que las modalidades descritas en el presente documento puedan entenderse de manera más eficiente, a continuación se proporcionan ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de las modalidades de ninguna manera. A lo largo de estos ejemplos, puede haber reacciones de clonación molecular y otras técnicas estándar de ADN recombinante descritas y estas se llevaron a cabo de acuerdo con los métodos descritos en Maniatis et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2ª ed., Cold Spring Harbor Press (1989), utilizando reactivos disponibles comercialmente, excepto donde se indique lo contrario.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no taxativos, de los métodos y composiciones descritos en este documento. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros que normalmente se encuentran en la terapia, la síntesis y otras modalidades descritas en el presente documento están dentro del espíritu y alcance de las modalidades.

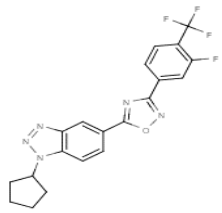
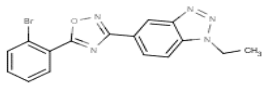
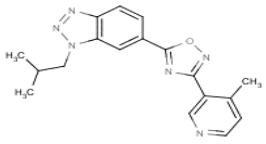
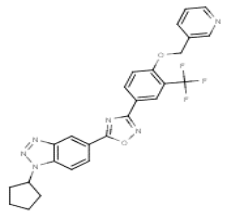
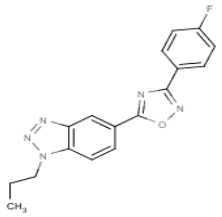
Ejemplos

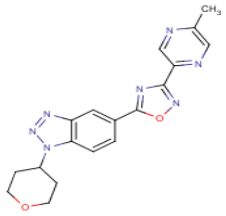
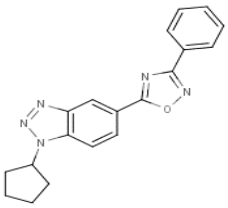
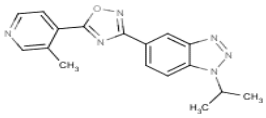
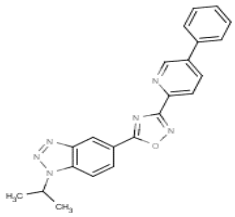
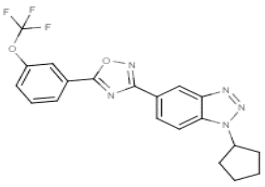
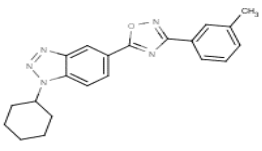
Ejemplo 1: Síntesis de los Compuestos

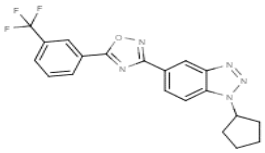
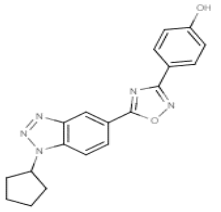
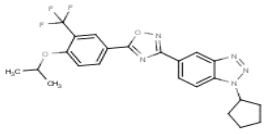
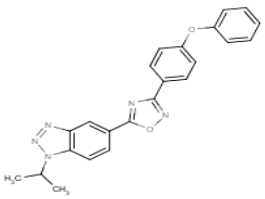
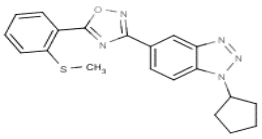
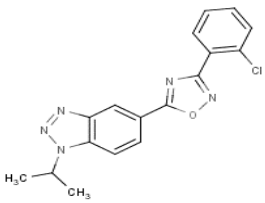
En este documento se proporcionan ciertos esquemas sintéticos, tanto generales como específicos. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, o los intermedios que conducen a los compuestos descritos en el presente documento, se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Las sustituciones se pueden variar de acuerdo con el

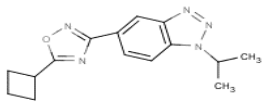
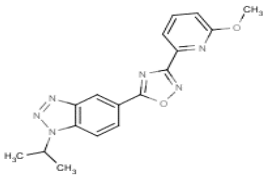
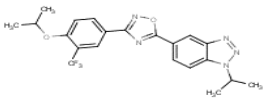
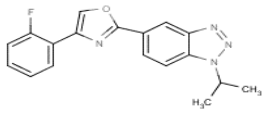
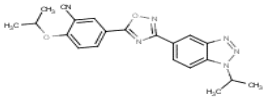
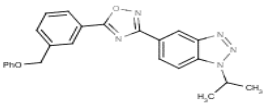
compuesto o intermedio que se está realizando en base a los siguientes ejemplos y otras modificaciones conocidas por los expertos en la técnica.

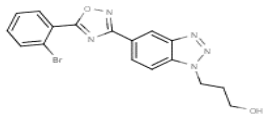
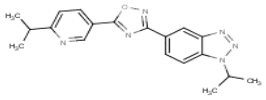
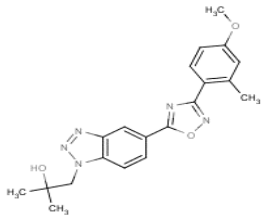
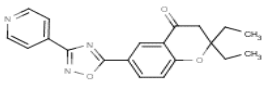
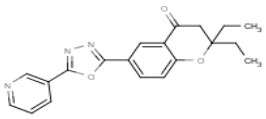
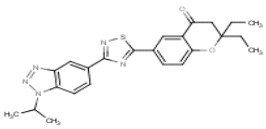
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los siguientes ejemplos, o los ejemplos se variaron de acuerdo con un experto en la técnica para preparar los compuestos.

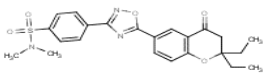
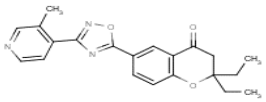
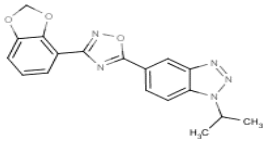
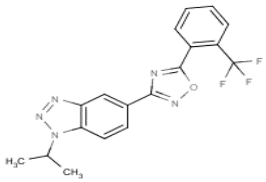
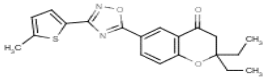
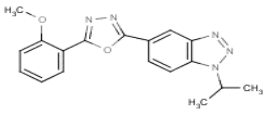
Estructura	**Número del compuesto**	**Nombre químico**	**Masa exacta**	**Valor máximo real**
	1	1-ciclopentil-5-{3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	417.37	418.1
	2	5-(2-bromofenil)-3-(1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	370.21	371
	3	1-(2-metilpropil)-6-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	334.38	355.2
	4	1-ciclopentil-5-{3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	506.49	507.2
	5	5-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol	323.33	324.2

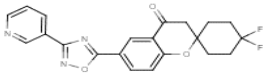
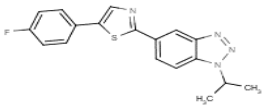
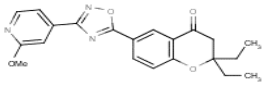
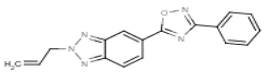
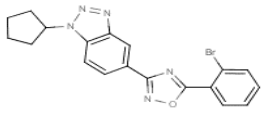
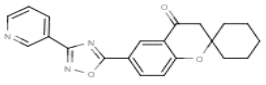
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	6	5-[3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	363.38	364.1
	7	1-ciclopentil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	331.38	332.1
	8.	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	320.36	321
	9	5-[3-(5-fenilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	382.43	383.1
	10	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol	415.38	416.1
	11	1-ciclohexil-5-[3-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	359.43	360.2

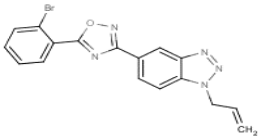
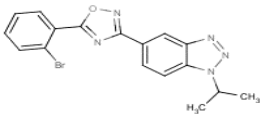
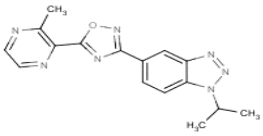
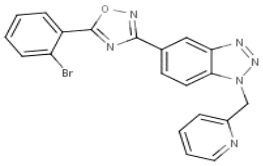
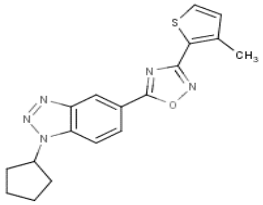
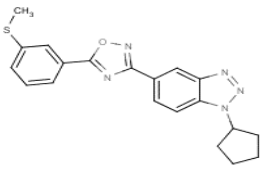
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	12	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol	399.38	400.1
	13	4-[5-(1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenol	347.38	348.1
	14	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol	457.46	458.1
	15	5-[3-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	397.44	398.2
	16	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(metiltio)fenil)-1,2,4-oxadiazol	377.47	378.1
	17	5-[3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	339.78	340.1

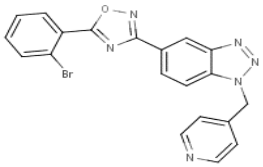
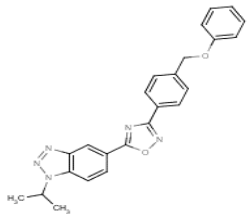
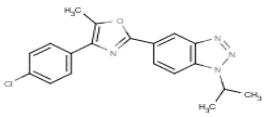
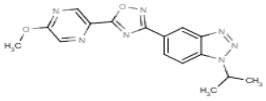
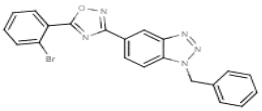
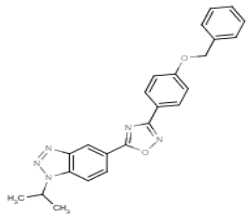
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	18	5-(5-ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	283.34	284
	19	5-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	336.36	337.1
	20	3-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	431.42	432
	21	5-[4-(2-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	322.34	323
	22	2-isopropoxi-5-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	388.43	389
	23	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-(fenoximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol	411.47	412

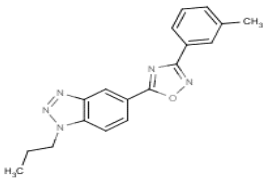
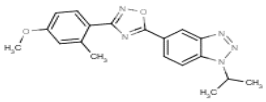
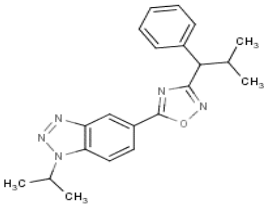
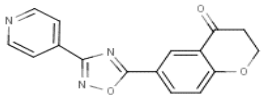
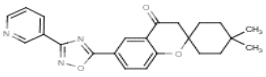
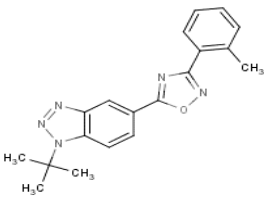
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	24	3-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	400.24	400
	25	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(6-isopropilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	348.41	349.3
	26	1-{5-[3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol	379.42	380.1
	27	2,2-dietil-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	349.39	350.1
	28	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)croman-4-ona	349.39	350.1
	29	2,2-dietil-6-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)croman-4-ona	447.56	448.2

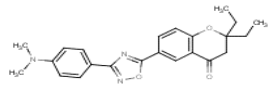
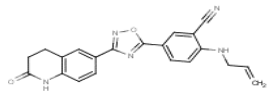
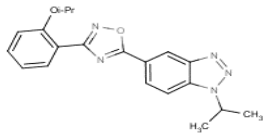
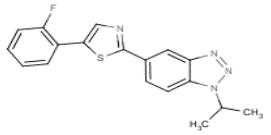
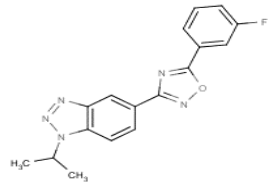
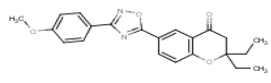
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	30	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	455.53	456.1
	31	2,2-dietil-6-(3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	363.42	364.2
	32	3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2, 4-oxadiazol	349.35	350.1
	33	3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol	373.34	374.1
	34	2,2-dietil-6-(3-(5-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	368.45	369.3
	35	5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	335.37	336

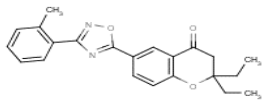
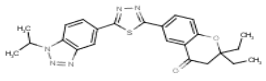
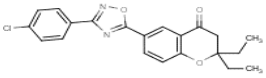
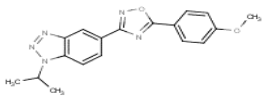
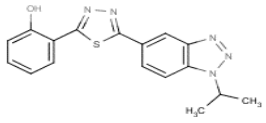
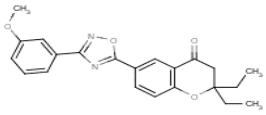
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	36	4',4'-difluoro-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona	397.38	298.1
	37	5-(4-fluorofenil)-2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)tiazol	338.40	339.2
	38	2,2-dietil-6-(3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	379.42	380.1
	39	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(prop-2-en-1-il)-2H-1,2,3-benzotriazol	303.33	304.3
	40	5-(2-bromofenil)-3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	410.28	409.9
	41	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidroespiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona	361.40	362.1

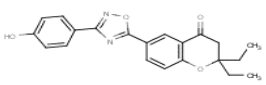
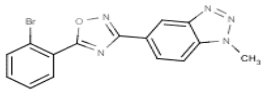
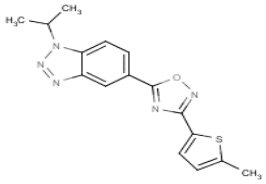
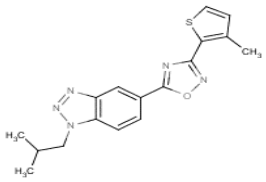
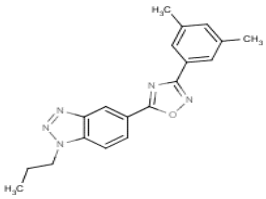
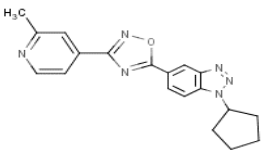
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	42	3-(1-alil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol	382.22	382
	43	5-(2-bromofenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	384.24	384
	44	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	321.34	322.1
	45	5-(2-bromofenil)-3-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	433.27	435.1
	46	1-ciclopentil-5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	351.43	352.1
	47	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-(metiltio)fenil)-1,2,4-oxadiazol	377.47	378.1

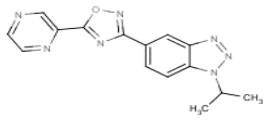
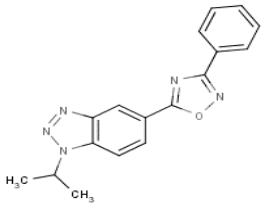
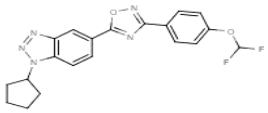
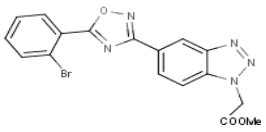
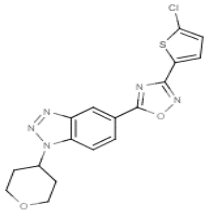
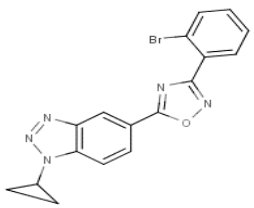
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	48	5-(2-bromofenil)-3-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	433.27	435
	49	5-{3-[4-(fenoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	411.47	412.3
	50	5-[4-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	352.82	353
	51	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(5-metoxipirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	337.34	338
	52	3-(1-bencil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol	432.28	432
	53	5-{3-[4-(benciloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	411.47	412.3

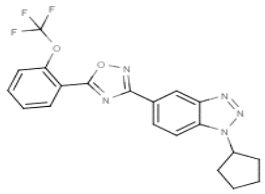
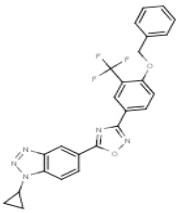
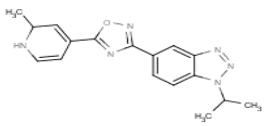
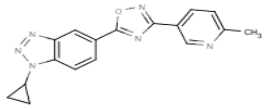
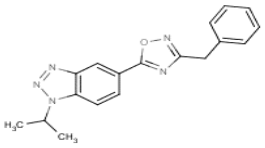
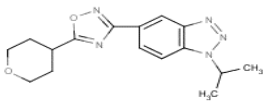
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	54	5-[3-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol	319.37	320.2
	55	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol	349.39	350
	56	5-[3-(2-metil-1-fenilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5- il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	361.45	362.1
	57	6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	293.28	294.1
	58	4',4'-dimetil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5- il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexan]-4-ona	389.46	390.2
	59	1-terc-butil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	333.40	334.1

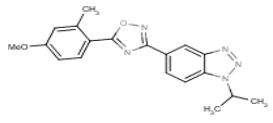
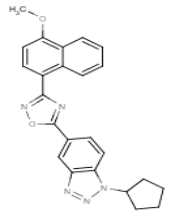
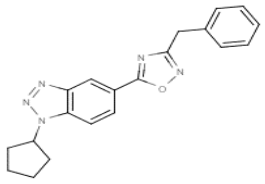
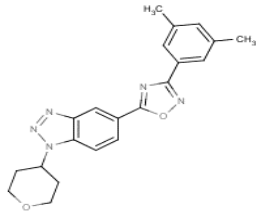
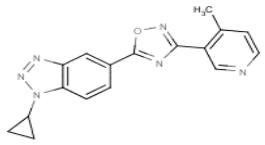
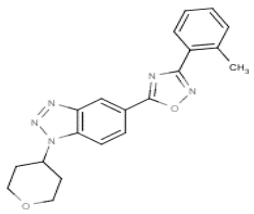
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	60	6-(3-(4-(dimetilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	391.47	392.3
	61	2-(alilamino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	371.40	372.1
	62	3-(2-isopropoxifenil)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	363.42	364.1
	63	5-(2-fluorofenil)-2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)tiazol	338.40	339.1
	64	5-(3-fluorofenil)-3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	323.33	324.1
	65	2,2-dietil-6-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	378.43	379.1

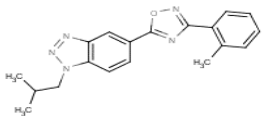
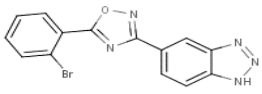
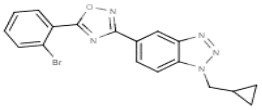
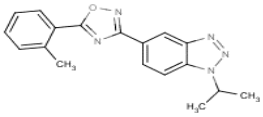
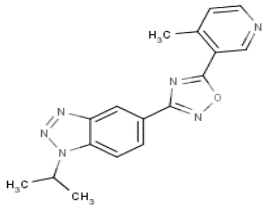
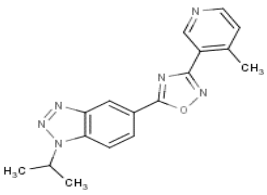
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	66	2,2-dietil-6-(3-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	362.43	363.1
	67	2,2-dietil-6-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona	447.56	448.1
	68	6-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,2-dietil-croman-4-ona	382.84	383.1
	69	3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	335.37	336.1
	70	2-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]- 1,3,4-tiadiazol-2-il}fenol	337.40	338
	71	2,2-dietil-6-(3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	378.43	379.1

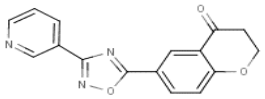
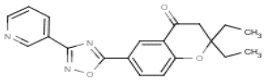
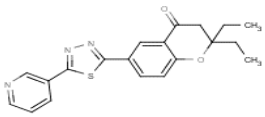
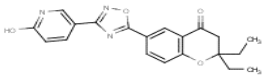
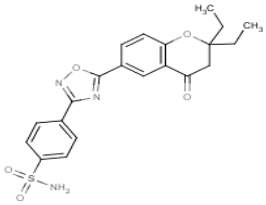
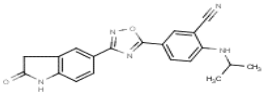
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	72	2,2-dietil-6-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	364.40	365.1
	73	5-(2-bromofenil)-3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	356.18	356
	74	5-[5-(5-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	325.39	326.1
	75	1-(2-metilpropil)-5-[3-(3-metilthiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	339.42	340.1
	76	5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol	333.40	334.3
	77	5-[3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,2,3-benzotriazol; ciclopentano	346.39	347.1

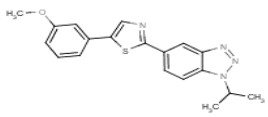
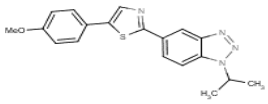
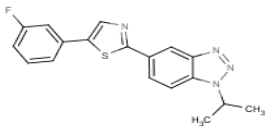
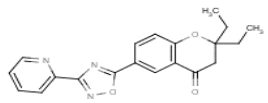
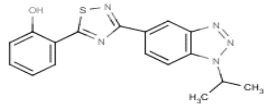
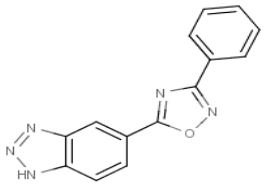
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	78	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	307.32	308
	79	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	305.34	306.3
	80	1-ciclopentil-5-{3-[4-(difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	397.39	398.1
	81	2-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)acetato de metilo	414.22	414.1
	82	5-[3-(5-chlorotiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	387.84	388
	83	5-[3-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-ciclopropil-1H-1,2,3-benzotriazol	382.22	382.2

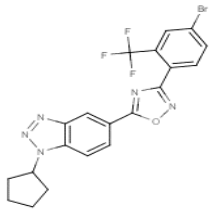
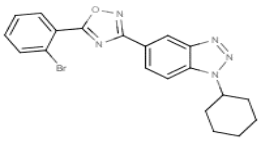
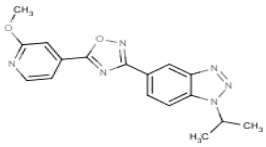
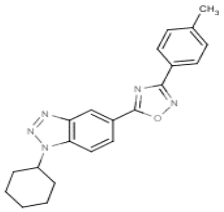
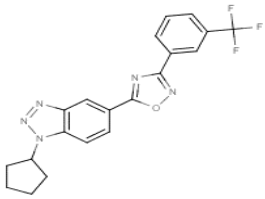
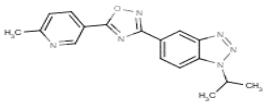
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	84	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol	415.38	416
	85	5-{3-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-ciclopropil-1H-1,2,3-benzotriazol	477.45	478.2
	86	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	322.37	321.1
	87	1-ciclopropil-5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	318.34	319.1
	88	5-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	319.37	320.1
	89	5-[5-(oxan-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	313.36	314

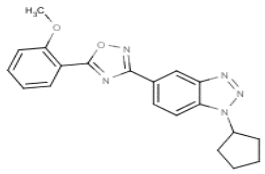
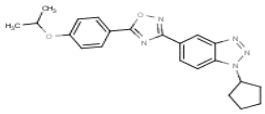
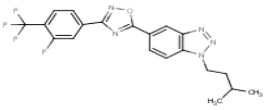
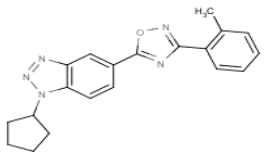
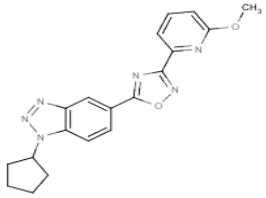
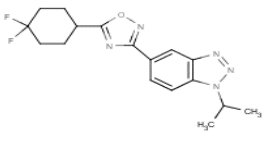
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	90	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol	349.39	350.1
	91	1-ciclopentil-5-[3-(4-metoxinaphthalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	411.47	412.2
	92	5-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol	345.41	346.1
	93	5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	375.43	376.2
	94	1-ciclopropil-5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	318.34	319.3
	95	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	361.41	362.1

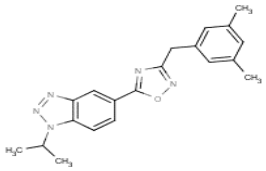
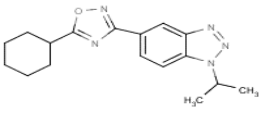
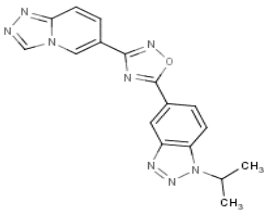
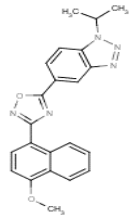
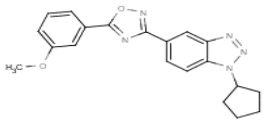
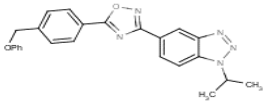
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	96	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-metilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol	333.40	334.2
	97	3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol	342.16	343.9
	98	5-(2-bromofenil)-3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	396.25	396
	99	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol	319.37	320
	100	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	320.36	321.1
	101	5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	320.36	321.1

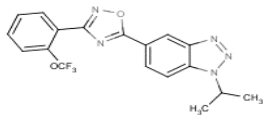
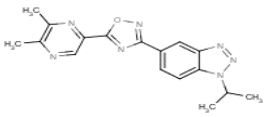
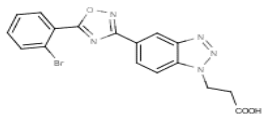
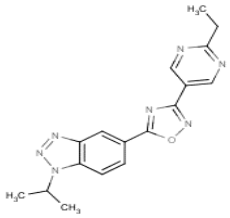
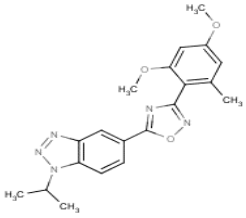
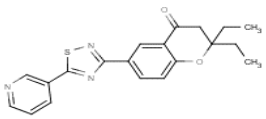
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	102	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	293.28	294.1
	103	2,2-dietil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	349.39	350.2
	104	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona	365.45	366.1
	105	2,2-dietil-6-[3-(6-hidroxi-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	365.39	366.1
	106	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida	427.48	428.1
	107	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxoindolin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	359.39	360.1

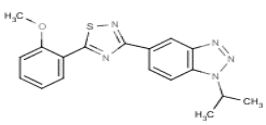
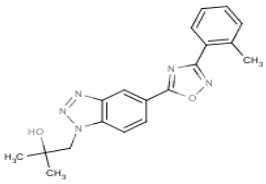
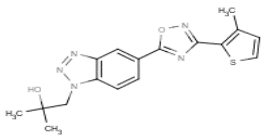
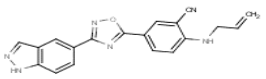
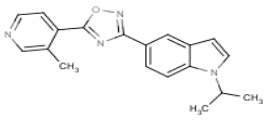
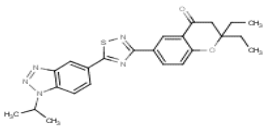
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	108	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metoxifenil)tiazol	350.44	351.2
	109	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)tiazol	350.44	351.1
	110	5-(3-fluorofenil)-2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)tiazol	338.40	339.1
	111	2,2-dietil-6-[3-(2-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	349.39	350.1
	112	2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-tiadiazol-5-il}fenol	337.40	338
	113	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	263.26	264.1

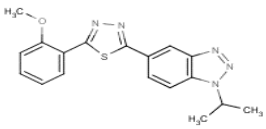
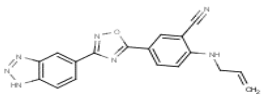
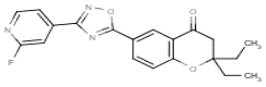
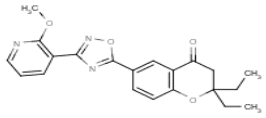
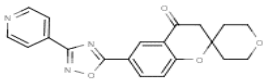
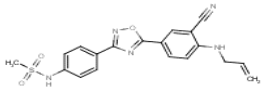
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	114	5-{3-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol	478.27	478.1
	115	5-(2-bromofenil)-3-(1-ciclohexil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	424.30	426
	116	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	336.36	337
	117	1-ciclohexil-5-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	359.43	360.1
	118	1-ciclopentil-5-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	399.38	400.1
	119	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	320.36	321.1

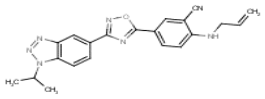
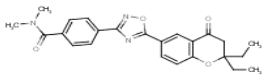
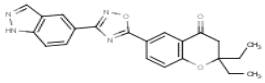
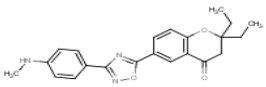
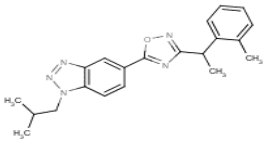
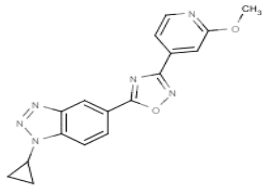
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	120	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	361.41	362
	121	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-isopropoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	389.46	390.3
	122	5-{3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(3-metilbutil)-1H-1,2,3-benzotriazol	419.38	420.2
	123	5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	345.41	346.2
	124	1-ciclopentil-5-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	362.39	363.1
	125	5-[5-(4,4-difluorociclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	347.37	348

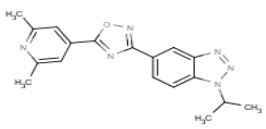
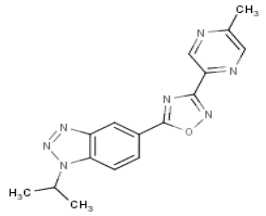
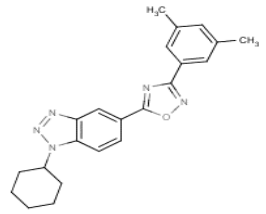
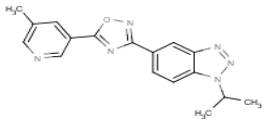
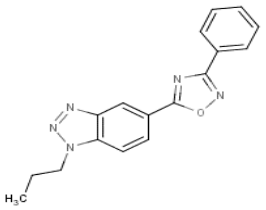
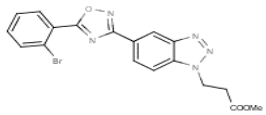
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	126	5-{3-[(3,5-dimetilfenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	347.42	348.3
	127	5-(5-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	311.39	312
	128	1-(propan-2-il)-5-(3-{[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	346.35	347.1
	129	5-[3-(4-metoxinafthalen-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	385.43	386.2
	130	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	361.41	362
	131	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-(fenoximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol	411.47	412

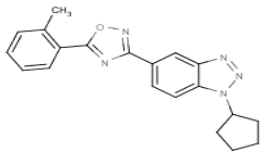
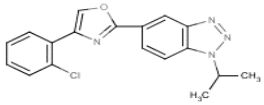
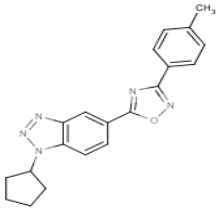
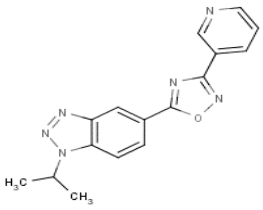
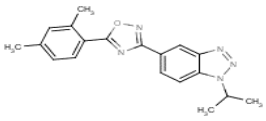
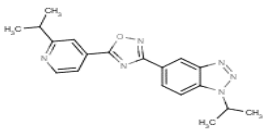
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	132	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol	389.34	390
	133	5-(5,6-dimetilpirazin-2-il)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	335.37	356.1
	134	3-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)ácido propanoico	414.22	413.9
	135	5-[3-(2-etilpirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	335.37	336.1
	136	5-[3-(2,4-dimetoxi-6-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3- benzotriazol	379.42	380.3
	137	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)croman-4-ona	365.45	366

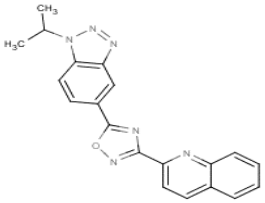
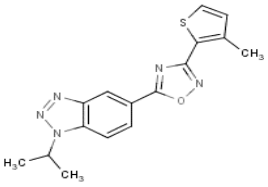
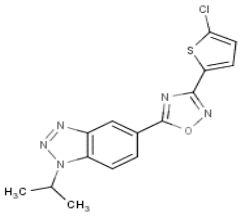
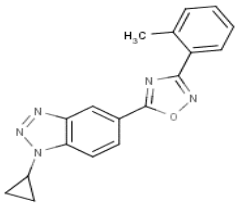
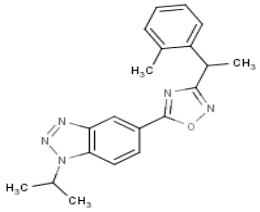
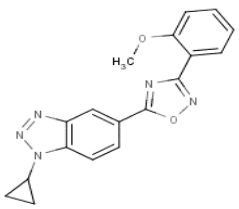
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	138	5-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	351.43	302
	139	2-metil-1-{5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol	349.39	350.1
	140	2-metil-1-{5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol	355.42	356.1
	141	5-(3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo	342.36	343.1
	142	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	318.38	318.15
	143	2,2-dietil-6-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)croman-4-ona	447.56	448.1

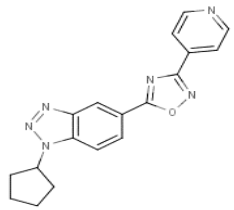
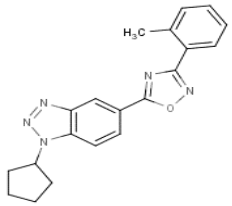
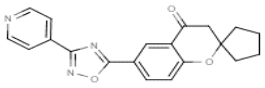
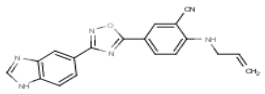
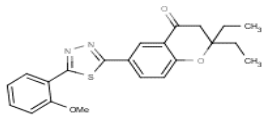
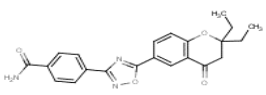
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	144	5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	351.43	352
	145	5-(3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo	343.35	344.1
	146	2,2-dietil-6-(3-(2-fluoropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	367.38	368.1
	147	2,2-dietil-6-(3-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	379.42	380.2
	148	6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,4'-oxano]-4-ona	363.37	364.1
	149	N-(4-(5-(4-(alilamino)-3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanosulfonamida	395.44	396.1

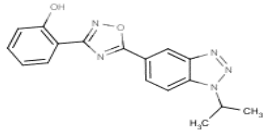
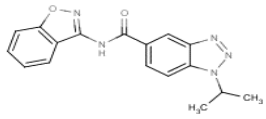
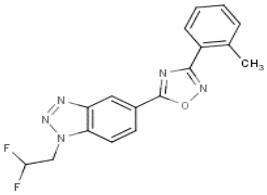
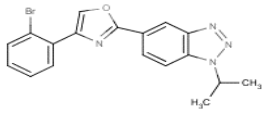
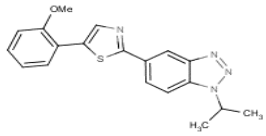
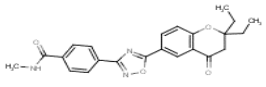
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	150	2-(alilamino)-5-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	385.43	386.3
	151	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N,N-dimetilbenzamida	419.48	420.2
	152	6-(3-(1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	388.43	389.2
	153	2,2-dietil-6-(3-(4-(metilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	377.44	378.2
	154	5-{3-[1-(2-metilfenil)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(2-metilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol	361.45	362.2
	155	1-ciclopropil-5-[3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	334.34	335.1

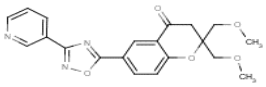
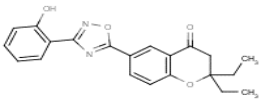
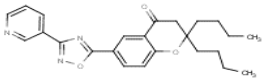
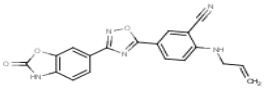
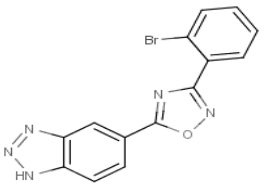
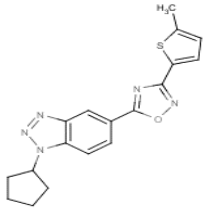
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	156	5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	334.38	335.2
	157	5-[3-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	321.34	322.1
	158	1-ciclohexil-5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	373.46	374.2
	159	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(5-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	320.36	321.1
	160	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol	305.34	306.1
	161	metil 3-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propanoato	428.25	429.9

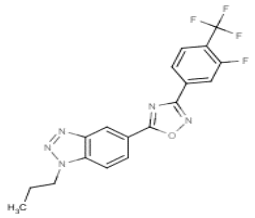
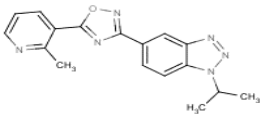
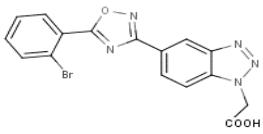
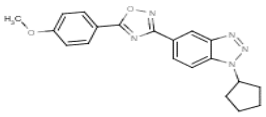
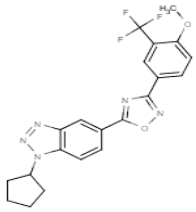
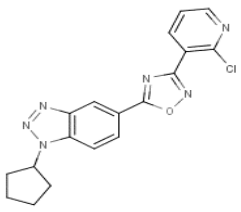
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	162	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol	345.41	346.1
	163	5-[4-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	338.80	339
	164	1-ciclopentil-5-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	345.41	346.3
	165	1-(propan-2-il)-5-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	306.33	307.3
	166	5-(2,4-dimetilfenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	333.40	334.2
	167	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	348.41	349.1

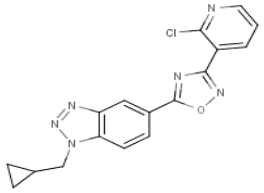
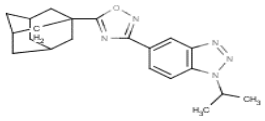
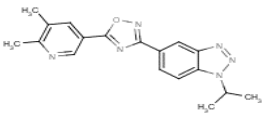
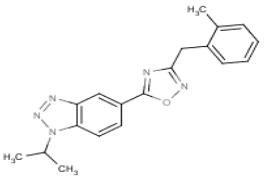
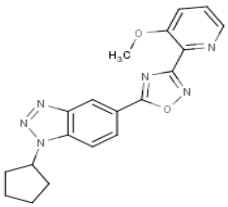
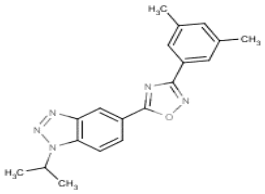
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	168	2-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}quinolina	356.39	357.1
	169	5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	325.39	326.1
	170	5-[3-(5-chlorotiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	345.81	346.1
	171	1-ciclopropil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	317.35	318.3
	172	5-{3-[1-(2-metilfenil)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	347.42	348.1
	173	1-ciclopropil-5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	333.35	334.2

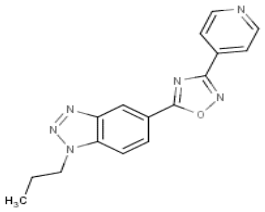
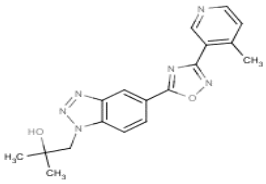
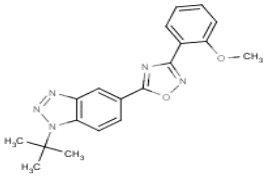
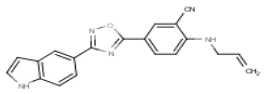
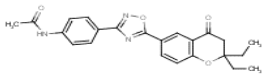
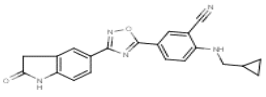
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	174	1-ciclopentil-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	332.37	333.1
	175	1-ciclopentil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	345.41	346.2
	176	6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclopentan]-4-ona	347.37	348.1
	177	5-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo	342.36	343.1
	178	2,2-dietil-6-(5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona	394.49	395.2
	179	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida	391.43	392.1

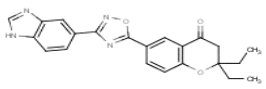
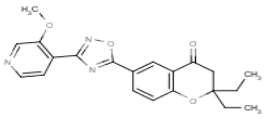
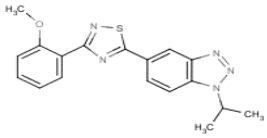
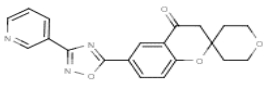
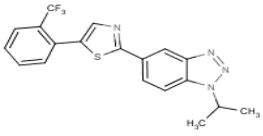
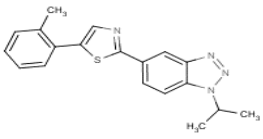
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	180	2-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol	321.34	322.1
	181	N-(benzo[d]isoxazol-3-il)-1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida	321.34	322.1
	182	1-(2,2-difluoroetil)-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	341.32	342.1
	183	5-[4-(2-bromofenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	383.25	383
	184	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxifenil)tiazol	350.44	351
	185	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-metilbenzamida	405.45	406.1

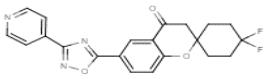
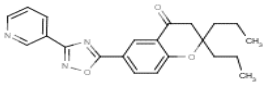
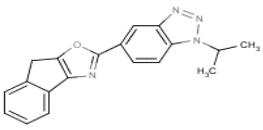
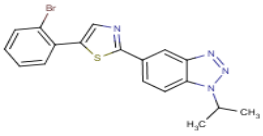
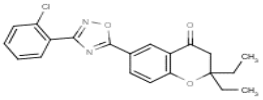
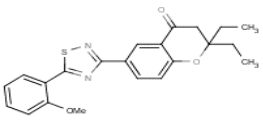
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	186	2,2-bis(metoximetil)-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	381.39	282.2
	187	2,2-dietil-6-[3-(2-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	364.40	365.1
	188	2,2-dibutil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	405.50	406.2
	189	2-(alilamino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	359.35	360.1
	190	5-[3-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	342.16	342
	192	1-ciclopentil-5-[3-(5-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	351.43	352.1

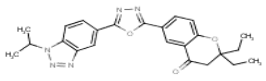
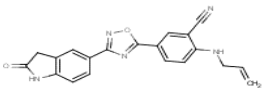
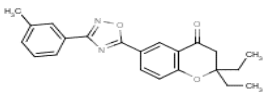
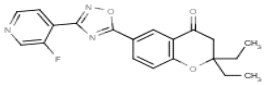
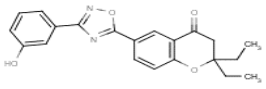
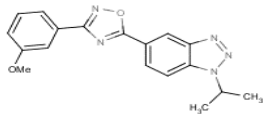
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	193	5-{3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-propil-1H-1,2,3-benzotriazol	391.33	392.1
	194	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	320.36	321
	195	2-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)ácido acético	400.19	400
	196	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	361.41	362
	197	1-ciclopentil-5-{3-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	429.40	430.1
	198	5-[3-(2-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol	366.81	367.1

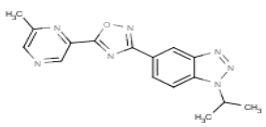
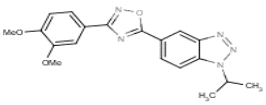
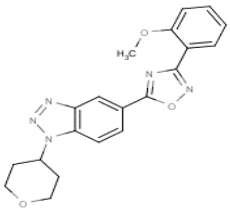
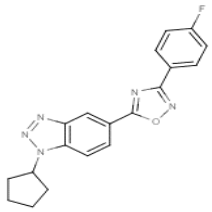
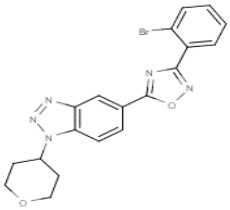
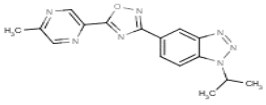
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	199	5-[3-(2-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-benzotriazol	352.78	353.1
	200	5-[5-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	363.47	364
	201	5-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	334.38	335.1
	202	5-{3-[(2-metilfenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	333.40	334.1
	203	1-ciclopentil-5-[3-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	362.39	363.1
	204	5-[3-(3,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	333.40	334.1

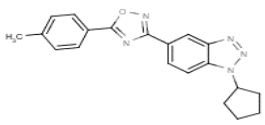
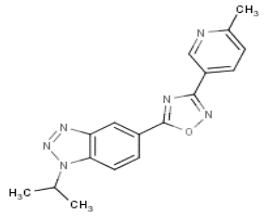
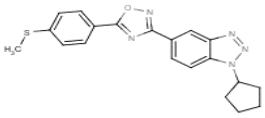
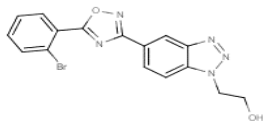
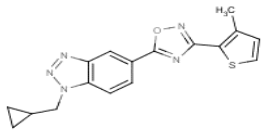
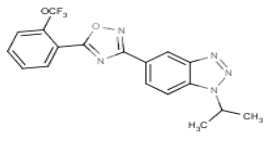
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	205	1-propil-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]- 1H-1,2,3-benzotriazol	306.33	307.1
	206	2-metil-1-{5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol	350.38	351.1
	207	1-terc-butil-5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	349.39	350.2
	208	5-(3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo	341.37	342.2
	209	N-(4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	405.45	406.2
	210	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxoindolin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	371.40	372.1

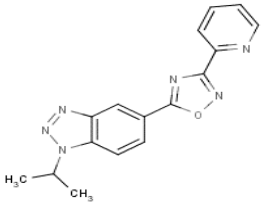
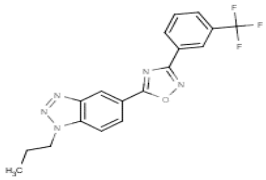
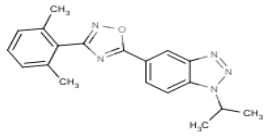
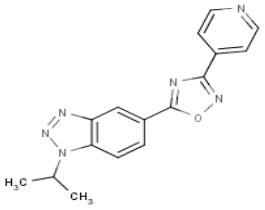
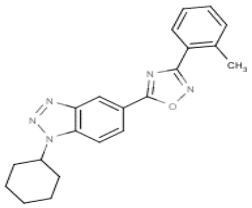
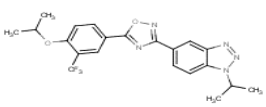
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	211	6-(3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	388.43	389.1
	212	2,2-dietil-6-(3-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	379.42	380.2
	213	5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	351.43	352
	214	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,4'-oxano]-4-ona	363.37	364.1
	215	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol	388.41	389.2
	216	2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-(o-tolil)tiazol	334.44	335.1

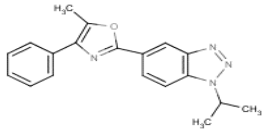
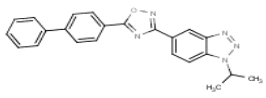
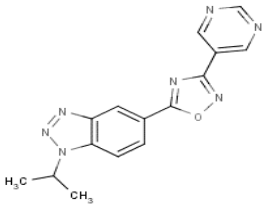
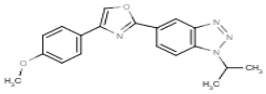
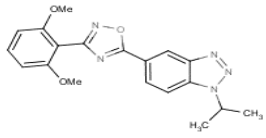
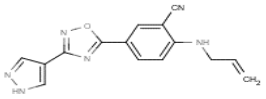
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	217	4',4'-difluoro-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona	397.38	398.2
	218	2,2-dipropil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	377.44	378.2
	219	5-{8H-indeno[1,2-d][1,3]oxazol-2-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	316.36	317
	220	5-(2-bromofenil)-2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)tiazol	399.31	401
	221	6-(3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	382.84	383.1
	222	2,2-dietil-6-(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il)croman-4-ona	394.49	395.1

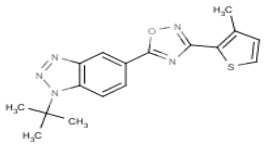
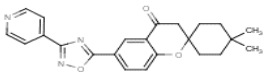
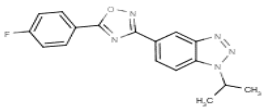
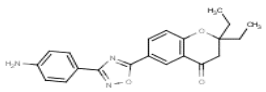
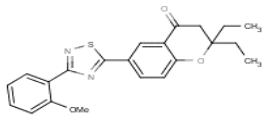
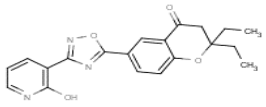
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	223	2,2-dietil-6-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)croman-4-ona	431.50	432.2
	224	2-(alilamino)-5-(3-(2-oxoindolin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	357.37	358.1
	225	2,2-dietil-6-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	362.43	363.1
	226	2,2-dietil-6-(3-(3-fluoropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	367.38	368.1
	227	2,2-dietil-6-[3-(3-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	364.40	365.1
	228	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	335.37	336

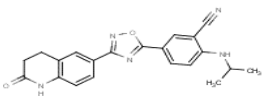
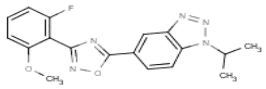
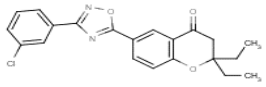
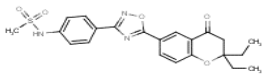
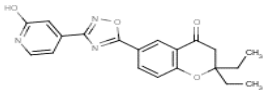
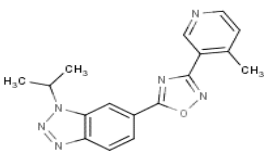
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	229	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(6-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	321.34	322.1
	230	3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	365.39	366
	231	5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	377.40	378.2
	232	1-ciclopentil-5-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	349.37	350.2
	233	5-[3-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	426.27	426.1
	234	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(5-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	321.34	322.1

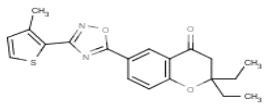
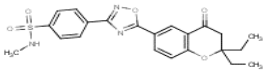
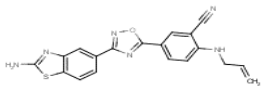
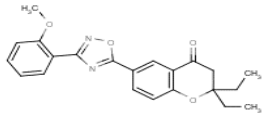
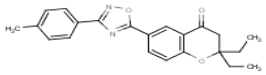
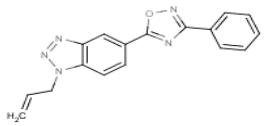
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	235	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol	345.41	346
	236	5-[3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	320.36	321.1
	237	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-(metiltio)fenil)-1,2,4-oxadiazol	377.47	378.1
	238	2-(5-(5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)etanol	386.21	386
	239	1-(ciclopropilmetil)-5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	337.40	338.2
	240	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol	389.34	390

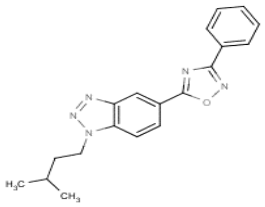
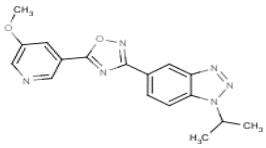
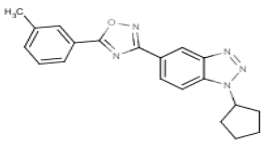
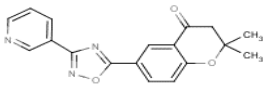
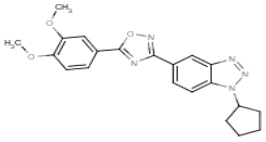
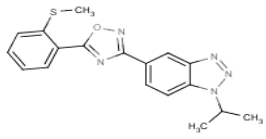
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	241	1-(propan-2-il)-5-[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	306.33	307.2
	242	1-propil-5-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	373.34	374.3
	243	3-(2,6-dimetilfenil)-5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	333.40	334
	244	1-(propan-2-il)-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	306.33	307.1
	245	1-ciclohexil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	359.43	360.2
	246	5-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	431.42	432

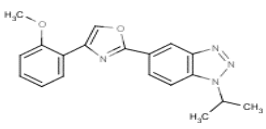
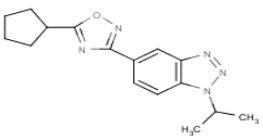
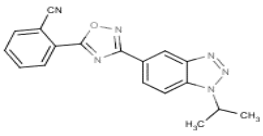
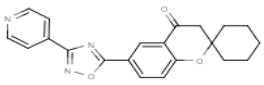
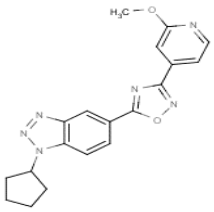
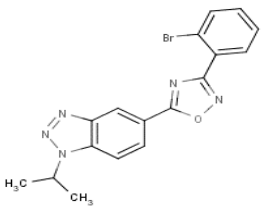
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	247	5-(5-metil-4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	318.38	319
	248	5-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	381.44	382.1
	249	1-(propan-2-il)-5-[3-(pirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	307.32	308.1
	250	5-[4-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	334.38	335
	251	3-(2,6-dimetoxifenil)-5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	365.39	366.1
	252	5-(3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(alilamino)benzonitrilo	292.30	293.1

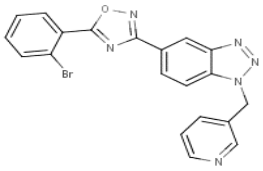
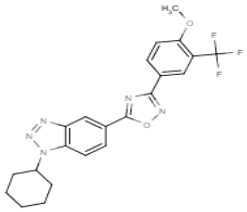
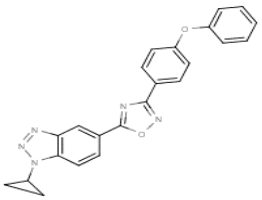
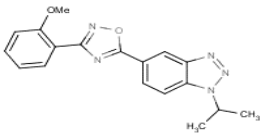
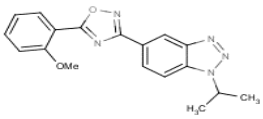
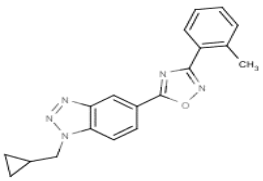
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	253	1-terc-butil-5-[3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	339.42	340.1
	254	4',4'-dimetil-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona	389.46	390.2
	255	5-(4-fluorofenil)-3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	323.33	324.1
	256	6-(3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	363.42	364.2
	257	2,2-dietil-6-(3-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)croman-4-ona	394.49	395.1
	258	2,2-dietil-6-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	365.39	366.3

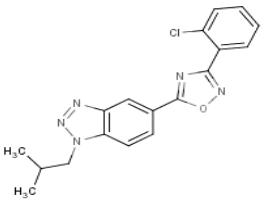
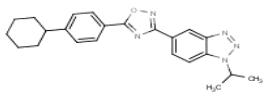
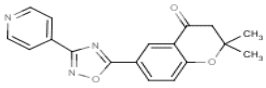
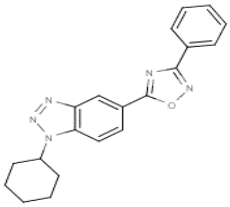
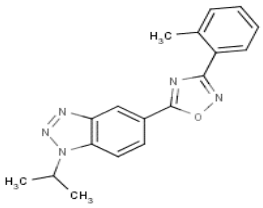
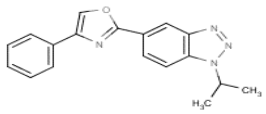
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	259	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	373.42	374.1
	260	3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	353.36	354.1
	261	6-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,2-dietil-croman-4-ona	382.84	383.1
	262	N-(4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanosulfonamida	441.50	442
	263	2,2-dietil-6-[3-(2-hidroxi-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	365.39	366.1
	264	6-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	320.36	321.1

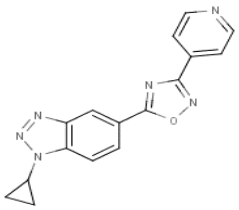
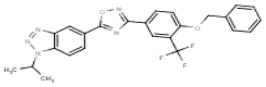
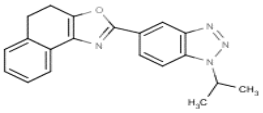
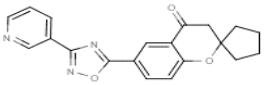
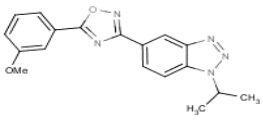
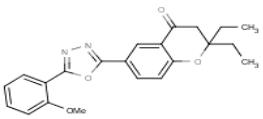
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	265	2,2-dietil-6-(3-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	368.45	369.1
	266	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-metilbencenosulfonamida	441.50	442.1
	267	2-(alilamino)-5-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	374.42	375.3
	268	2,2-dietil-6-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	378.43	379.1
	269	2,2-dietil-6-[3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	362.43	363.1
	270	5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(prop-2-en-1-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	303.33	

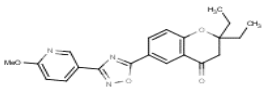
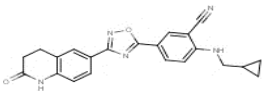
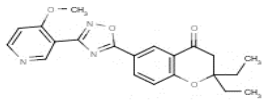
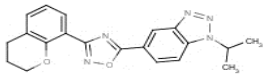
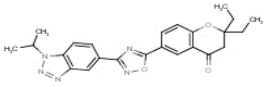
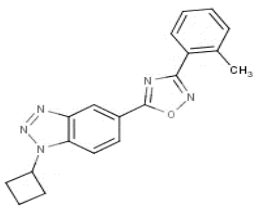
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	271	1-(3-metilbutil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	333.40	334.2
	272	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	336.36	337.1
	273	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol	345.41	346
	274	2,2-dimetil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	321.34	322.1
	275	3-(1-ciclopentil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	391.43	392.1
	276	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-(metiltio)fenil)-1,2,4-oxadiazol	351.43	352.1

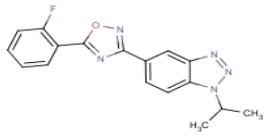
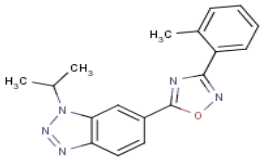
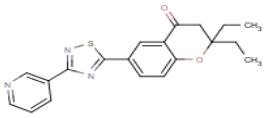
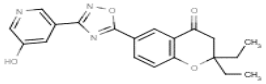
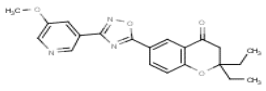
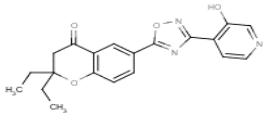
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	277	5-[4-(2-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	334.38	335
	278	5-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol5-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	297.36	298
	279	2-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	330.35	331
	280	6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclohexano]-4-ona	361.40	362.1
	281	1-ciclopentil-5-[3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	362.39	363.1
	282	5-[3-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	384.24	384.2

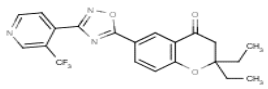
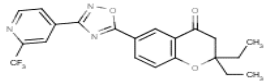
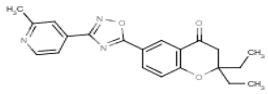
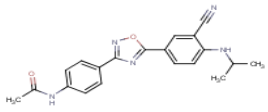
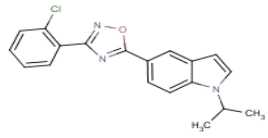
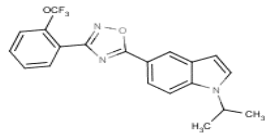
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	283	5-(2-bromofenil)-3-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	433.27	434.9
	284	1-ciclohexil-5-{3-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	443.43	444.2
	285	1-ciclopropil-5-[3-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	395.42	396.2
	286	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	335.37	356
	287	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	335.37	356
	288	1-(ciclopropilmetil)-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	331.38	332.2

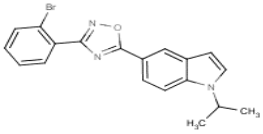
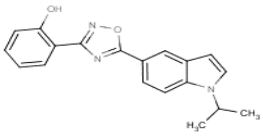
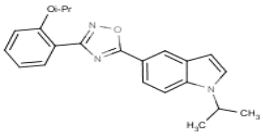
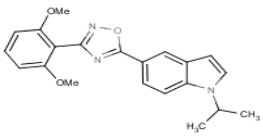
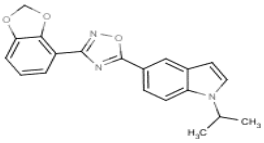
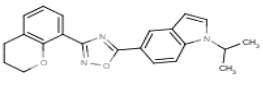
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	289	5-[3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(2-metilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol	353.81	354.2
	290	5-(4-ciclohexilfenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	387.49	388.1
	291	2,2-dimetil-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	321.34	322.1
	292	1-ciclohexil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	345.41	346.3
	293	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	319.37	320.3
	294	5-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	304.35	305

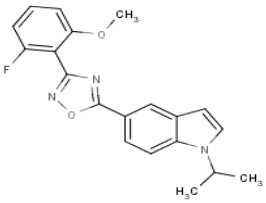
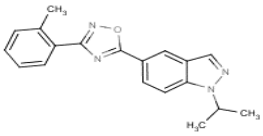
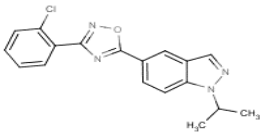
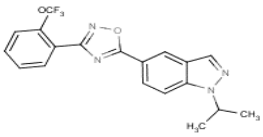
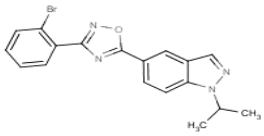
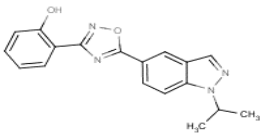
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	295	1-ciclopropil-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	304.31	305.2
	296	5-{3-[4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	479.46	480.2
	297	5-{4H,5H-nafto[2,1-d][1,3]oxazol-2-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	330.39	331
	298	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidrospiro[1-benzopiran-2,1'-ciclopentano]-4-ona	347.37	348.1
	299	3-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	335.37	336.1
	300	2,2-dietil-6-(5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)croman-4-ona	378.43	379.3

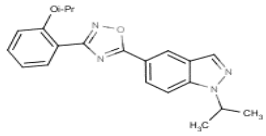
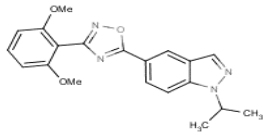
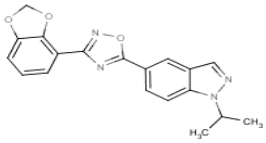
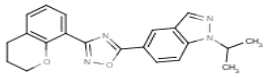
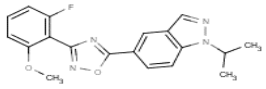
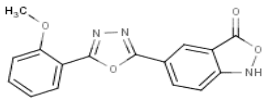
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	301	2,2-dietil-6-[3-(6-metoxi-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	379.42	380.3
	302	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	385.43	386.2
	303	2,2-dietil-6-(3-(4-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	379.42	380.3
	304	3-croman-8-il-5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	361.41	362.1
	305	2,2-dietil-6-(3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	431.50	432.2
	306	1-ciclobutil-5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	331.38	332.1

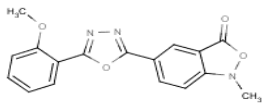
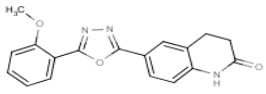
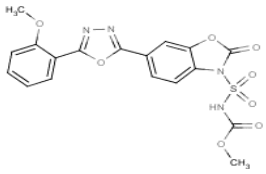
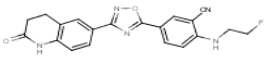
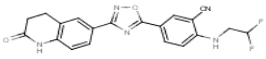
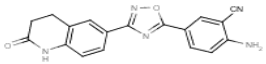
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	307	5-(2-fluorofenil)-3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	323.33	324
	308	6-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	319.37	320.1
	309	2,2-dietil-6-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)croman-4-ona	365.45	366
	310	2,2-dietil-6-[3-(5-hidroxi-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]croman-4-ona	365.39	366.1
	311	2,2-dietil-6-(3-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	379.42	380.1
	312	2,2-dietil-6-(3-(3-hidroxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	365.39	366

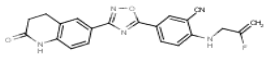
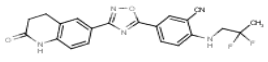
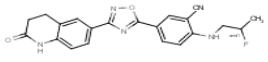
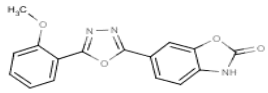
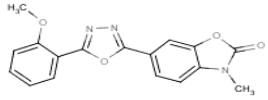
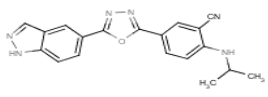
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	313	2,2-dietil-6-(3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	417.39	418
	314	2,2-dietil-6-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	417.39	418
	315	2,2-dietil-6-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	363.42	364.1
	316	N-(4-(5-(3-ciano-4-(isopropilamino)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	361.41	362.1
	320	3-(2-clorofenil)-5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	337.81	338
	321	5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol	387.36	388.1

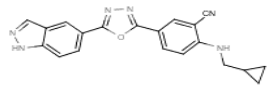
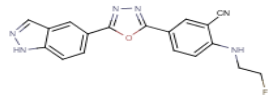
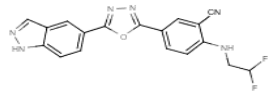
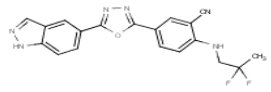
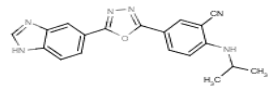
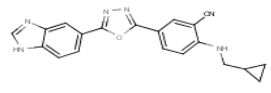
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	322	3-(2-bromofenil)-5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	382.26	384
	323	2-(5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol	319.36	320.1
	324	3-(2-isopropoxifenil)-5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	361.45	362.1
	325	3-(2,6-dimetoxifenil)-5-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	363.42	364.1
	326	3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	347.37	348.1
	327	3-croman-8-il-5-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	359.43	360.1

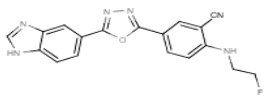
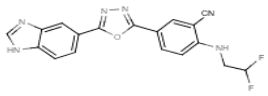
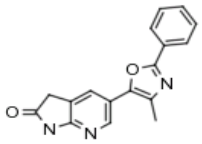
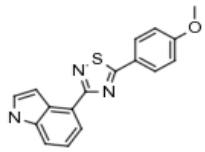
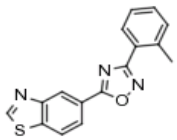
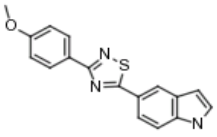
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	328	3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	351.38	352.1
	329	5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-3-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol	318.38	319.1
	330	3-(2-clorofenil)-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	338.80	339
	331	5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol	388.35	389.1
	332	3-(2-bromofenil)-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	383.25	385.1
	333	2-(5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol	320.35	321.1

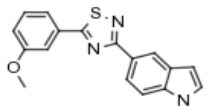
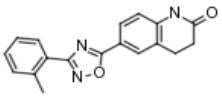
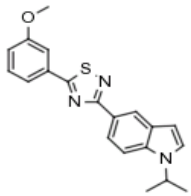
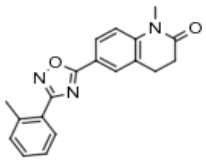
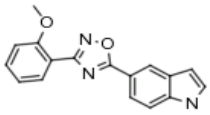
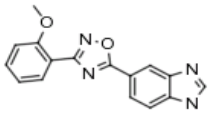
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	334	3-(2-isopropoxifenil)-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	362.43	363.1
	335	3-(2,6-dimetoxifenil)-5-(1-isopropilindazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	364.41	365.1
	336	3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	348.36	349.1
	337	3-croman-8-il-5-(1-isopropilindazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	360.42	361.1
	338	3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-(1-isopropilindazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	352.37	353.1
	339	5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-3-ona	309.28	310.2

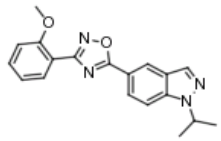
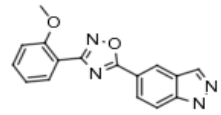
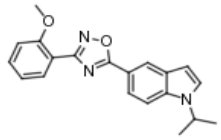
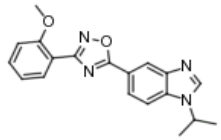
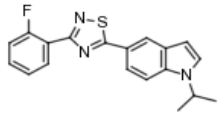
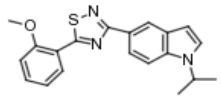
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	340	5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-3-ona	323.31	324.1
	341	6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	321.34	322.1
	342	N-({6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2- il]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-3-il}sulfonilo)carbamato de metilo	446.39	447
	343	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo	377.38	378.1
	344	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo	395.37	396.1
	345	2-amino-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo	331.34	332.1

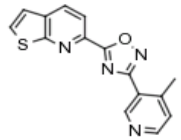
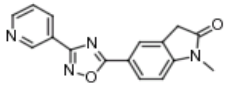
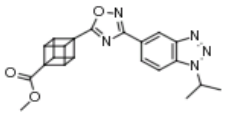
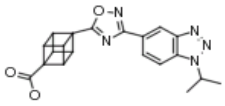
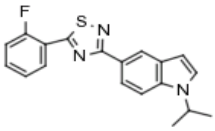
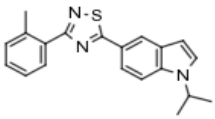
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	346	2-[(2-fluoroprop-2-en-1-il)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo	389.39	390.1
	347	2-[(2,2-difluoropropil)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4- tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo	409.40	410.1
	348	2-[(2-fluoropropil)amino]-5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo	391.41	392.1
	349	6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona	309.28	310
	350	6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona	323.31	324.1
	351	5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	344.38	345.2

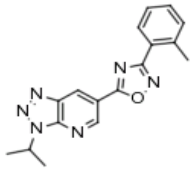
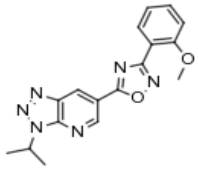
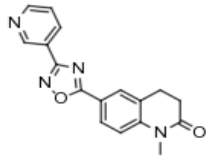
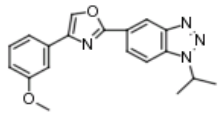
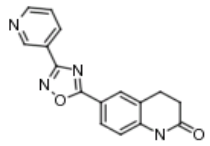
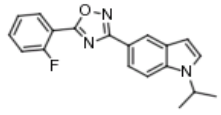
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	352	2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	356.39	357.1
	353	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[5-(1H-indazol-5-il)- 1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	348.34	349.1
	354	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	366.33	367.1
	355	2-[(2,2-difluoropropil)amino]-5-[5-(1H-indazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	380.36	381.1
	356	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	344.38	345.1
	357	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo	356.39	357.1

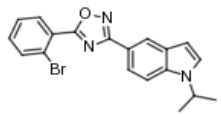
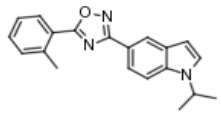
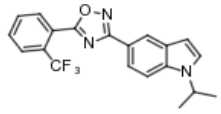
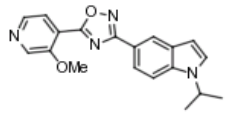
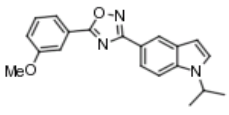
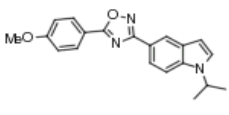
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	358	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]benzonitrilo	348.34	349.1
	359	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2,2-difluoroetil)amino]benzonitrilo	366.33	367.1
	360	5-(4-metil-2-fenil-1,3-oxazol-5-il)-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona	291.1	292.1
	361	4-[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1H-indol	307.08	308
	362	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,3- benzotiazol	293.06	294.2
	363	5-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1H-indol	307.08	308

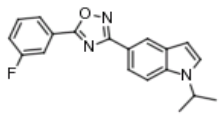
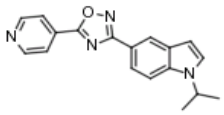
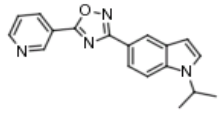
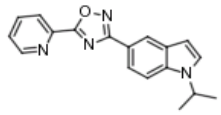
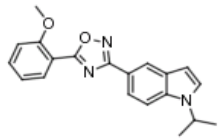
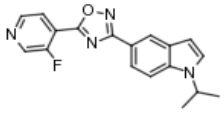
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	364	5-[5-(3-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1H-indol	307.08	308
	365	6-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	305.12	306.1
	366	5-[5-(3-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol	349.12	350
	367	1-metil-6-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	319.13	320.2
	368	5-(1H-indol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	291.1	292
	369	5-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	292.1	293.2

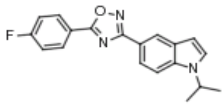
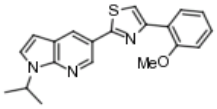
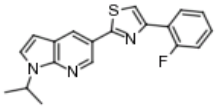
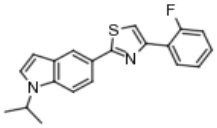
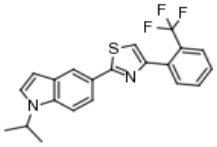
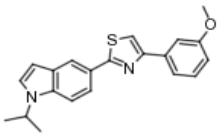
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	370	5-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	334.14	335.3
	371	5-(1H-indazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	292.1	293.2
	372	5-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	333.15	334.1
	373	5-(1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	334.14	335.2
	374	5-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol	337.1	338
	375	5-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol	349.12	350

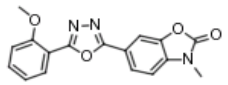
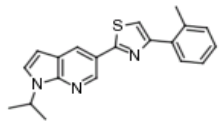
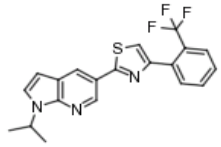
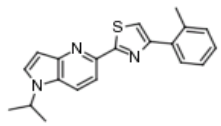
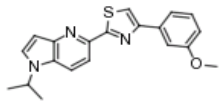
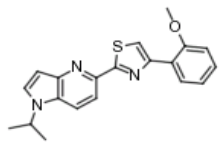
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	376	4-metil-3-(5-{tieno[2,3-b]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina	294.06	295
	377	1-metil-5-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]- 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona	292.1	293.1
	378	8-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}cubano-1-carboxilato	389.15	390
	379	8-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}cubano-1-ácido carboxílico	375.13	376
	380	5-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol	337.1	338
	381	5-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-indol	333.13	334

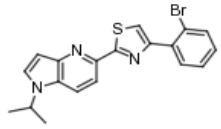
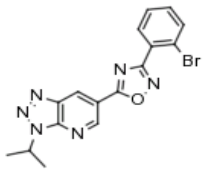
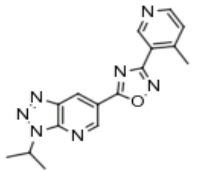
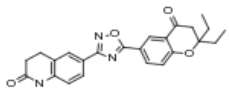
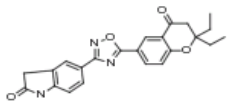
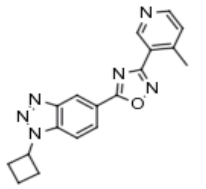
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	382	3-(2-metilfenil)-5-[3-(propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol	320.14	321.2
	383	3-(2-metoxifenil)-5-[3-(propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.1
	384	1-metil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona	306.11	307.1
	385	5-[4-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	334.14	335
	386	6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4- tetrahidroquinolin-2-ona	292.1	293.1
	387	5-(2-fluorofenil)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	321.13	322.3

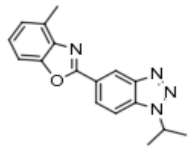
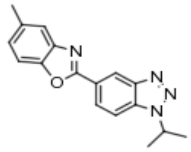
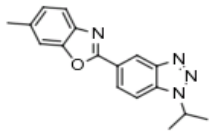
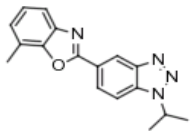
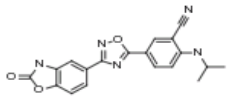
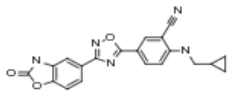
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	388	5-(2-bromofenil)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	381.05	382.2
	389	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol	317.15	318.3
	390	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol	371.12	372.3
	391	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	334.14	335.3
	392	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	333.15	334.3
	393	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	333.15	334.2

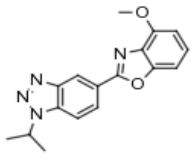
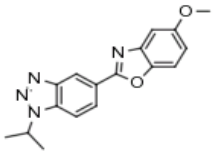
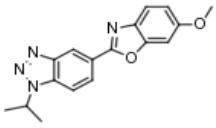
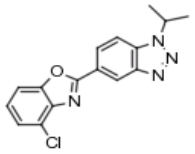
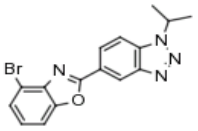
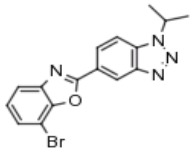
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	394	5-(3-fluorofenil)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	321.13	322.1
	395	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	304.13	305.1
	396	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	304.13	305.1
	397	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	304.13	305.1
	398	3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol	333.15	334.2
	399	5-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	322.12	323

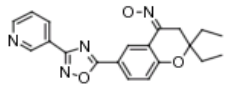
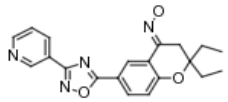
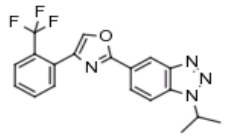
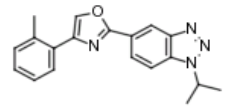
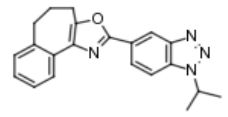
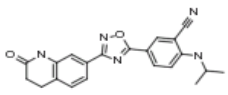
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	400	5-(4-fluorofenil)-3-(1-isopropil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol	321.13	322.1
	401	2-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(2-metoxifenil)tiazol	349.12	350
	402	4-(2-fluorofenil)-2-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tiazol	337.1	338.1
	403	4-(2-fluorofenil)-2-(1-isopropilindol-5-il)tiazol	336.11	337.1
	404	2-(1-isopropilindol-5-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tiazol	386.11	387.1
	405	2-(1-isopropilindol-5-il)-4-(3-metoxifenil)tiazol	348.13	349.1

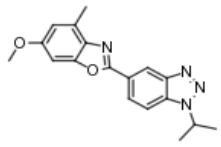
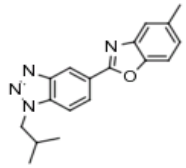
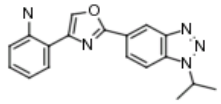
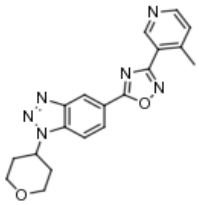
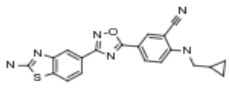
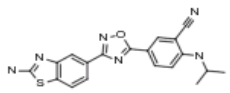
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	406	6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona	323.09	324.1
	407	2-(1-isopropilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(o-tolil)tiazol	333.13	334.1
	408	2-(1-isopropilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-[2-(trifluorometil)fenil]tiazol	387.1	388.1
	409	2-(1-isopropilpirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-4-(o-tolil)tiazol	333.13	334.1
	410	2-(1-isopropilpirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-4-(3-metoxifenil)tiazol	349.12	350.1
	411	2-(1-isopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-4-(2-metoxifenil)tiazol	349.12	350.1

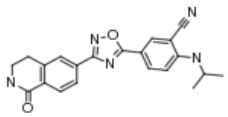
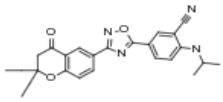
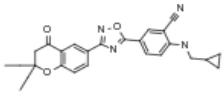
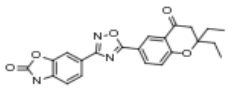
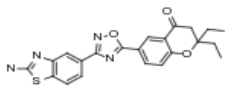
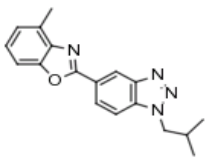
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	412	4-(2-bromofenil)-2-(1-isopropil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)tiazol	397.02	400
	413	3-(2-bromofenil)-5-[3-(propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol	384.03	385.1
	414	4-metil-3-{5-[3-(propan-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin	321.13	322.1
	415	6-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	417.17	418.2
	416	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolin-2-ona	403.15	404.1
	417	1-ciclobutil-5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	332.14	333.1

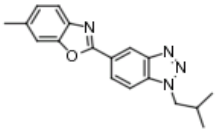
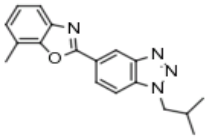
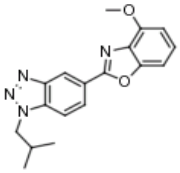
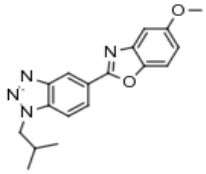
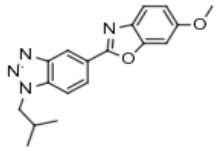
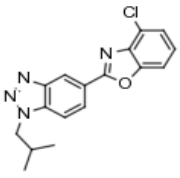
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	418	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metilbenzo[d]oxazol	292.13	293.1
	419	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-metilbenzo[d]oxazol	292.13	293.1
	420	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metilbenzo[d]oxazol	292.13	293.1
	421	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-7-metilbenzo[d]oxazol	292.13	293.1
	422	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	361.12	362.1
	423	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	373.12	374.2

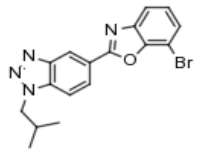
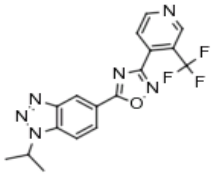
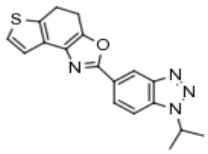
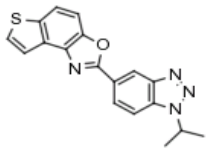
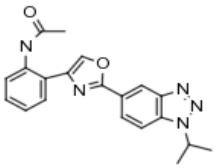
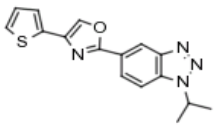
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	424	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metoxibenzo[d]oxazol	308.13	309
	425	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-metoxibenzo[d]oxazol	308.13	309.1
	426	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metoxibenzo[d]oxazol	308.13	309
	427	4-cloro-2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol	312.08	313
	428	4-bromo-2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,3-benzoxazol	356.03	357
	429	7-bromo-2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol	356.03	359

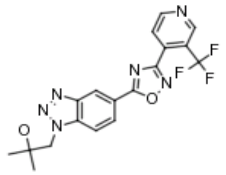
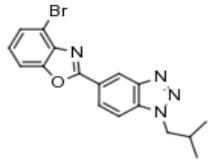
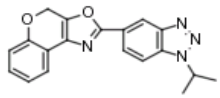
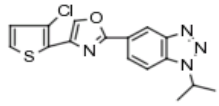
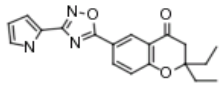
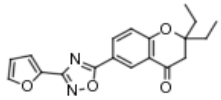
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	430	N-[(4Z)-2,2-dietil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-iliden]hidroxilamina	364.15	365.1
	431	N-[(4E)-2,2-dietil-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilideno]hidroxilamina	364.15	365.1
	432	1-(propan-2-il)-5-{4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	372.12	373
	433	5-[4-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	318.15	319
	434	4-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-5-oxa-3-azatriciclo[8.4.0.0²,6]tetradeca-1(14),2(6),3,10,12-pentaeno	344.16	345
	435	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	373.15	374

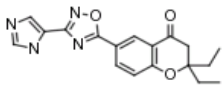
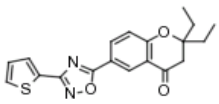
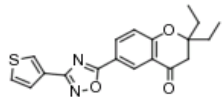
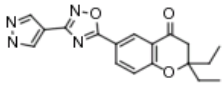
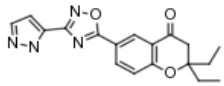
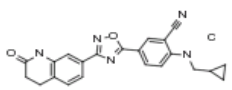
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	436	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]oxazol	322.14	323
	437	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-metilbenzo[d]oxazol	306.15	307.2
	438	2-{2-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,3-oxazol-4-il}anilina	319.14	320
	439	5-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	362.15	363.1
	440	5-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-((ciclopropilmetil)amino)benzonitrilo	388.11	389
	441	5-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo	376.11	377

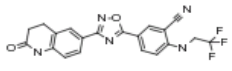
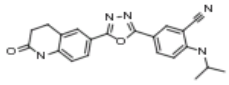
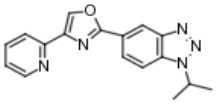
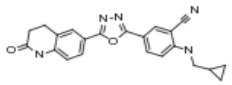
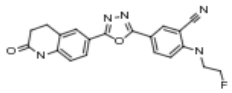
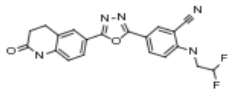
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	442	2-(isopropilamino)-5-(3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	373.15	374
	443	5-(3-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo	430.2	431
	444	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	442.2	443.3
	445	6-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	405.13	406
	446	6-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	420.13	421
	447	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metilbenzo[d]oxazol	306.15	307

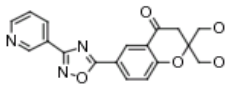
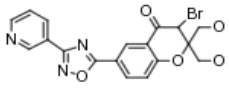
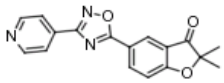
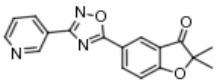
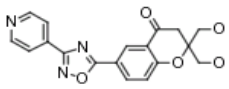
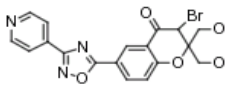
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	448	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metilbenzo[d]oxazol	306.15	307
	449	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-7-metilbenzo[d]oxazol	306.15	307
	450	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metoxibenzo[d]oxazol	322.14	323
	451	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-metoxibenzo[d]oxazol	322.14	323
	452	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-6-metoxibenzo[d]oxazol	322.14	323
	453	4-cloro-2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol	326.09	326.9

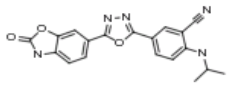
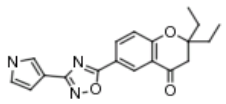
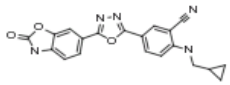
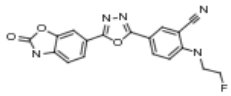
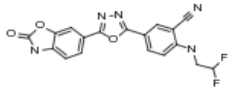
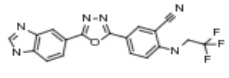
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	454	7-bromo-2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol	370.04	371.1
	455	1-(propan-2-il)-5-{3-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol	374.11	375.1
	456	4-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-5-oxa-10-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0²,6]dodeca-1(9),2(6),3,11-tetraeno	336.1	337
	457	4-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-5-oxa-10-tia-3-azatriciclo[7.3.0.0²,6]dodeca-1(9),2(6),3,7,11-pentaeno	334.09	335
	458	N-(2-{2-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,3-oxazol-4-il}fenil)acetamida	361.15	362
	459	1-(propan-2-il)-5-[4-(tiofen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	310.09	311

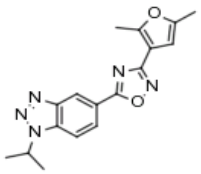
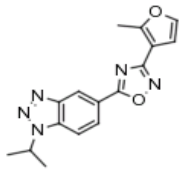
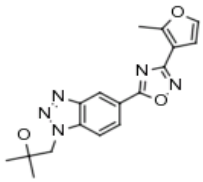
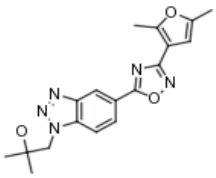
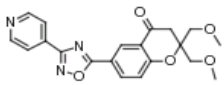
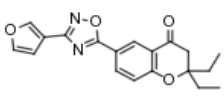
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	460	2-metil-1-(5-{3-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propan-2-ol	404.12	405.1
	461	4-bromo-2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzo[d]oxazol	370.04	372.9
	462	5-{4H-cromeno[4,3-d][1,3]oxazol-2-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	332.13	333
	463	5-[4-(3-chlorotiofen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	344.05	345
	464	6-(3-(1H-pirrol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	337.14	338.2
	465	2,2-dietil-6-(3-(furan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	338.13	339.2

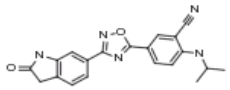
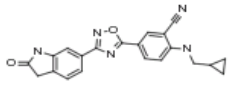
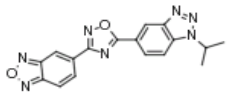
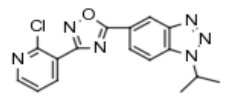
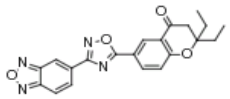
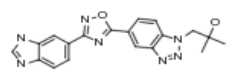
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	466	6-(3-(1H-imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	338.14	339.2
	467	2,2-dietil-6-(3-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	354.1	355.2
	468	2,2-dietil-6-(3-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	354.1	354.9
	469	6-(3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	338.14	339.1
	470	6-(3-(1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	338.14	339.1
	471	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo		385.43

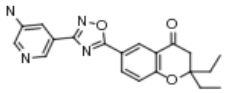
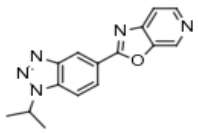
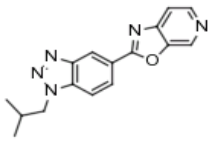
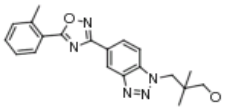
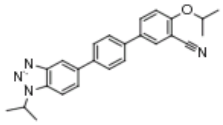
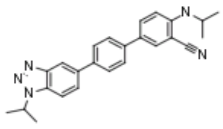
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	472	5-[3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetilo)amino]benzonitrilo	413.11	414.1
	473	5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	373.15	374.1
	474	1-(propan-2-il)-5-[4-(piridin-2-il)-1,3-oxazol-2-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	305.13	306
	475	2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	385.15	386.1
	476	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	377.13	378.1
	477	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	395.12	396.1

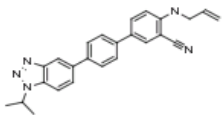
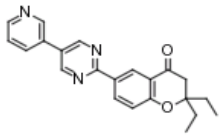
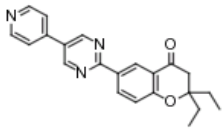
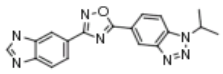
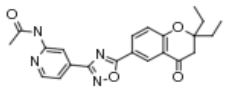
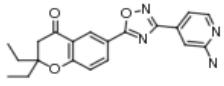
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	478	2,2-bis(hidroximetil)-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	353.1	354.1
	479	3-bromo-2,2-bis(hidroximetil)-6-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-4-ona	431.01	432
	480	2,2-dimetil-5-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ona	307.1	308.1
	481	2,2-dimetil-5-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ona	307.1	308.1
	482	2,2-bis(hidroximetil)-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	353.1	354.1
	483	3-bromo-2,2-bis(hidroximetil)-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	431.01	432

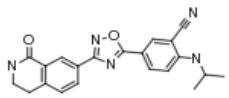
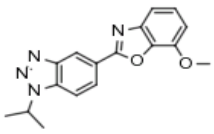
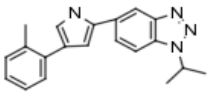
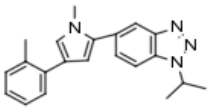
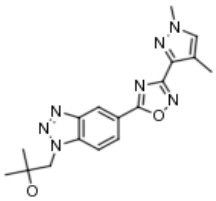
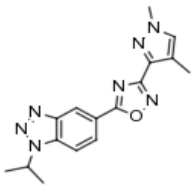
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	484	5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	361.12	362.1
	485	6-(3-(1H-pirrol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	337.14	338
	486	2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	373.12	374.1
	487	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	365.09	366.1
	488	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	383.08	384
	489	5-[3-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzonitrilo	384.09	385.2

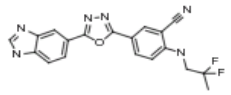
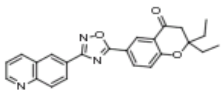
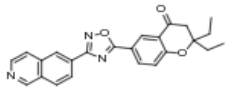
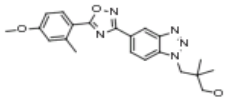
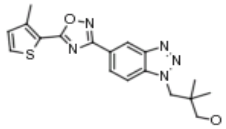
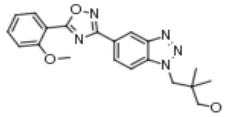
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	490	5-[3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	323.14	324.1
	491	5-[3-(2-metilfuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	309.12	310.1
	492	2-metil-1-{5-[3-(2-metilfuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol	339.13	340.1
	493	1-{5-[3-(2,5-dimetilfuran-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol	353.15	354.1
	494	2,2-bis(metoximetil)-6-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	381.13	382.1
	495	2,2-dietil-6-(3-(furan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	338.13	339

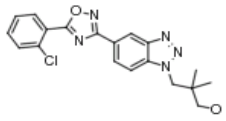
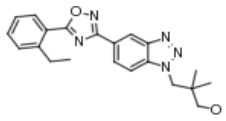
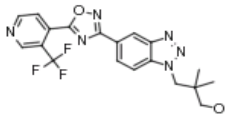
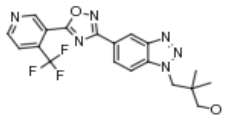
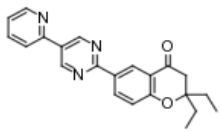
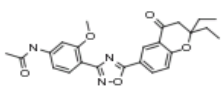
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	496	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxoindolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	359.14	360.2
	497	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxoindolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	371.14	372.3
	498	5-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,1,3-benzoxadiazol	347.11	348.1
	499	5-[3-(2-chloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	340.08	341
	500	6-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,2-dietil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	390.13	391.1
	501	1-{5-[3-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol	375.14	376.1

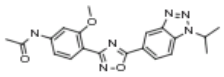
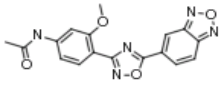
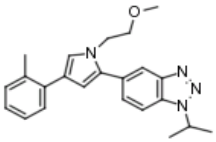
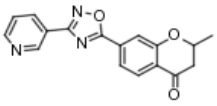
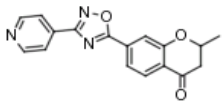
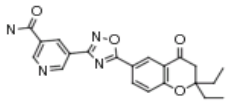
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	502	6-(3-(5-aminopiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	364.15	365.2
	503	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxazolo[5,4-c]piridina	279.11	280.2
	504	2-(1-isobutil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)oxazolo[5,4-c]piridina	293.13	294.3
	505	2,2-dimetil-3-(5-(5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	363.17	364.1
	506	4-isopropoxi-4'-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo	396.2	397.1
	507	4'-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-(isopropilamino)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo	395.21	396.1

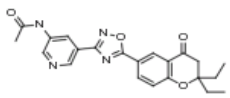
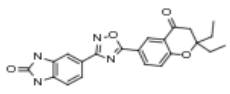
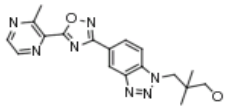
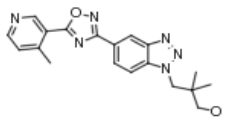
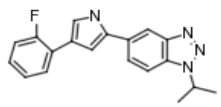
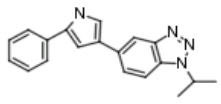
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	508	4-(alilamino)-4'-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo	393.2	394.1
	509	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)croman-4-ona	359.16	360.3
	510	2,2-dietil-6-(5-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)croman-4-ona	359.16	360.3
	511	5-[3-(1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	345.13	346.1
	512	N-(4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)acetamida	406.16	407.3
	513	6-(3-(2-aminopiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	364.15	365.4

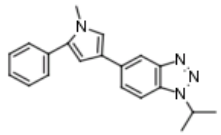
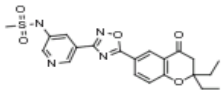
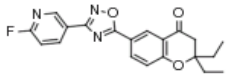
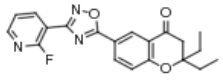
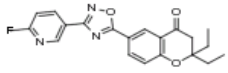
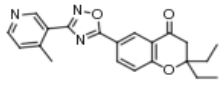
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	514	2-(isopropilamino)-5-(3-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	373.15	374.3
	515	2-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-7-metoxibenzo[d]oxazol	308.13	309.2
	516	5-[4-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	316.17	317
	517	5-[1-metil-4-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	330.18	331
	518	1-{5-[3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2- metilpropan-2-ol	353.16	354.1
	519	5-[3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3- benzotriazol	323.15	324.1

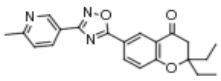
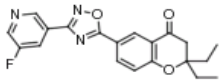
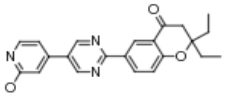
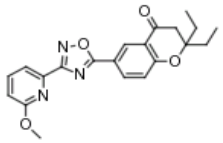
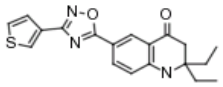
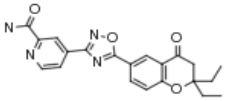
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	520	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2,2-difluoropropil)amino]benzonitril	380.12	381.2
	521	2,2-dietil-6-(3-(quinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	399.16	400.4
	522	2,2-dietil-6-(3-(isoquinolin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	399.16	400.3
	523	3-(5-(5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol	393.18	394.3
	524	2,2-dimetil-3-(5-(5-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-1-il)propan-1-ol	369.13	370.2
	525	3-(5-(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2,2 -dimetilpropan-1-ol	379.16	380

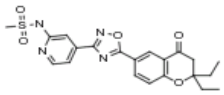
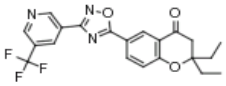
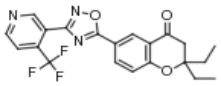
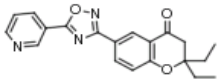
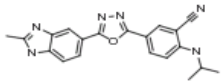
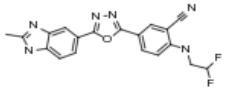
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	526	3-(5-(5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2,2 -dimetilpropan-1-ol	383.11	384
	527	3-(5-(5-(2-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2,2 -dimetilpropan-1-ol	377.19	378.1
	528	2,2-dimetil-3-(5-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	418.14	419
	529	2,2-dimetil-3-(5-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	418.14	419
	530	2,2-dietil-6-(5-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)croman-4-ona	359.16	360.3
	531	N-{4-[5-(2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxifenil}acetamida	435.18	436.2

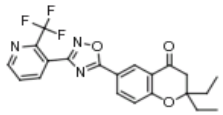
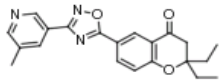
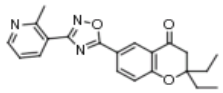
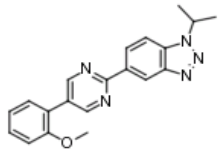
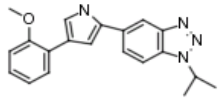
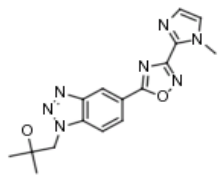
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	532	N-(3-metoxi-4-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetamida	392.16	393.1
	533	N-{4-[5-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxifenil}acetamida	351.1	352
	534	5-[1-(2-metoxietil)-4-(2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	374.21	375
	535	2-metil-7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	307.1	308
	536	2-metil-7-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	307.1	308.1
	537	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinamida	392.15	393.2

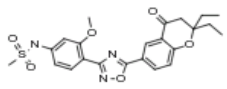
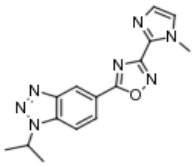
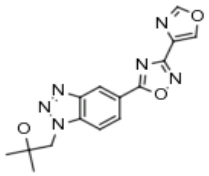
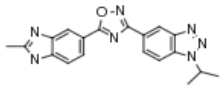
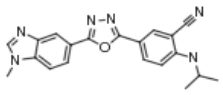
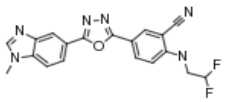
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	538	N-(5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)acetamida	406.16	407.3
	539	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	404.15	405
	540	2,2-dimetil-3-(5-(5-(3-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	365.16	366.3
	541	2,2-dimetil-3-(5-(5-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	364.16	365
	542	5-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	320.14	321.2
	543	5-(5-fenil-1H-pirrol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	302.15	303

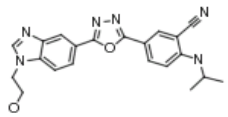
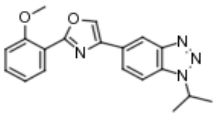
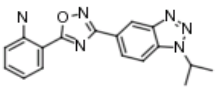
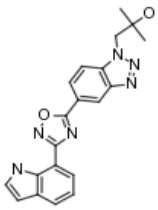
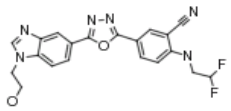
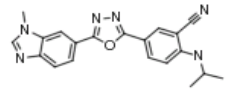
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	544	5-(1-metil-5-fenil-1H-pirrol-3-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	316.17	317
	545	N-(5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)metanosulfonamida	442.13	443.3
	546	2,2-dietil-6-(3-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	367.13	368.3
	547	2,2-dietil-6-(3-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	367.13	368.2
	548	2,2-dietil-6-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	417.13	418.2
	549	2,2-dietil-6-(3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	363.16	364.3

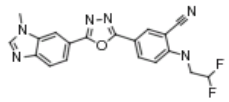
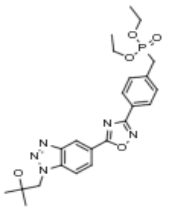
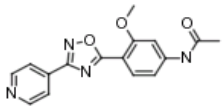
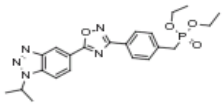
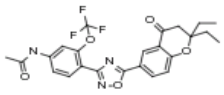
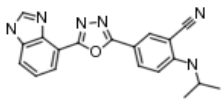
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	550	2,2-dietil-6-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	363.16	364.3
	551	2,2-dietil-6-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	367.13	368.2
	552	2,2-dietil-6-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)pirimidin-2-il)croman-4-ona	375.16	376.3
	553	2,2-dietil-6-[3-(6-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	379.15	380.1
	554	2,2-dietil-6-(3-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona	353.12	354.2
	555	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)picolinamida	392.15	393

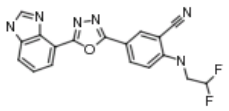
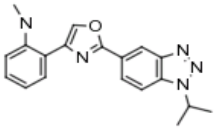
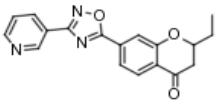
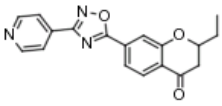
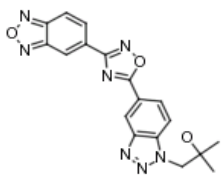
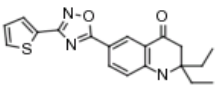
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	556	N-(4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanosulfonamida	442.13	443.3
	557	2,2-dietil-6-(3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	417.13	418
	558	2,2-dietil-6-(3-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	417.13	418
	559	2,2-dietil-6-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)croman-4-ona	349.14	350
	560	5-[5-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	358.15	359.2
	561	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	380.12	381.2

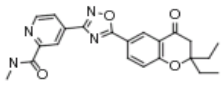
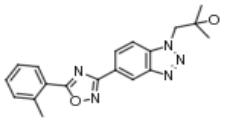
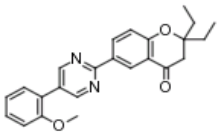
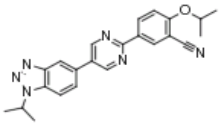
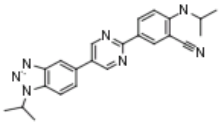
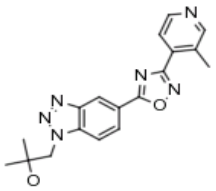
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	562	2,2-dietil-6-(3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	417.13	418
	563	2,2-dietil-6-(3-(5-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	363.16	364
	564	2,2-dietil-6-(3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	363.16	364
	565	1-isopropil-5-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol	345.16	346.1
	566	5-[4-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	332.16	333.2
	567	2-metil-1-{5-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol	339.14	340.1

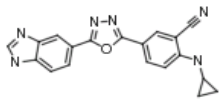
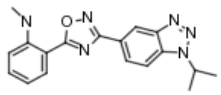
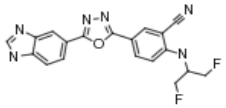
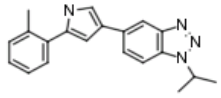
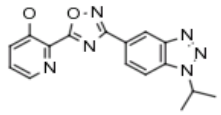
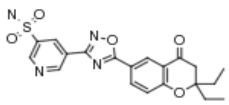
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	568	N-{4-[5-(2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxifenil}metanosulfonamida	471.15	472.1
	569	5-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	309.13	310.1
	570	2-metil-1-{5-[3-(1,3-oxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol	326.11	327
	571	5-[5-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	359.15	360
	572	5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitril	358.15	359.1
	573	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	380.12	381.1

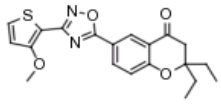
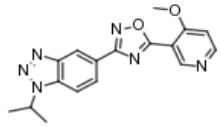
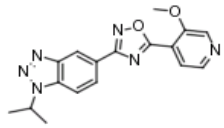
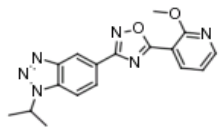
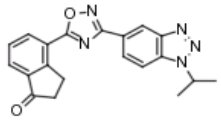
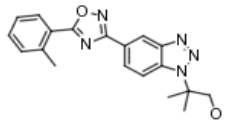
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	574	5-{5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	388.16	389.1
	575	5-[2-(2-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	334.14	335
	576	2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina	320.14	321.2
	577	1-{5-[3-(1H-indol-7-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol	374.15	375.2
	578	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-{5-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}benzonitrilo	410.13	411.1
	579	5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	358.15	359.2

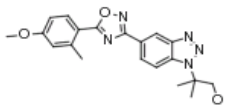
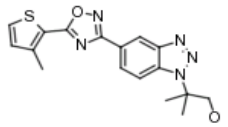
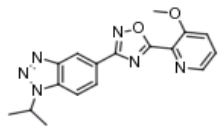
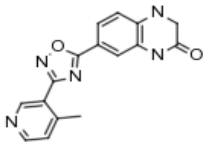
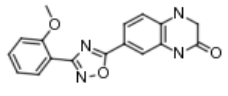
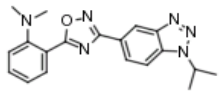
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	580	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	380.12	381.1
	581	[(4-{5-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metil]fosfonato	485.18	486.2
	582	N-{3-metoxi-4-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}acetamida	310.11	311.2
	583	dietil [(4-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3- il}fenil)metil]fosfonato	455.17	456.1
	584	N-{4-[5-(2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-(trifluorometoxi)fenil}acetamida	489.15	490.1
	585	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	344.14	345.1

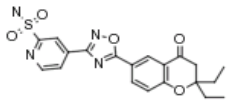
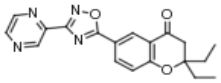
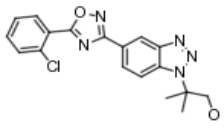
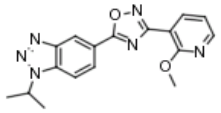
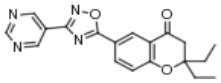
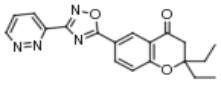
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	586	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2,2-difluoroetil)amino]benzonitrilo	366.1	367.1
	587	N-metil-2-{2-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,3-oxazol-4-il}anilina	333.16	334
	588	2-etil-7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	321.11	322.1
	589	2-etil-7-[3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	321.11	322.1
	590	1-{5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol	377.12	378.1
	591	2,2-dietil-6-(3-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona	353.12	353.9

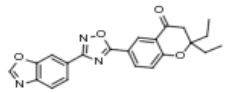
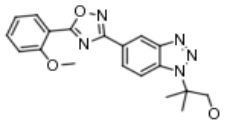
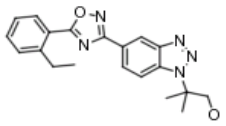
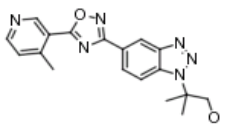
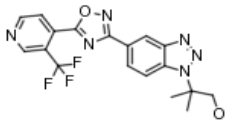
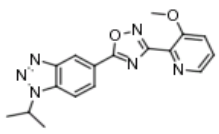
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	592	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-metilpicolinamida	406.16	407
	593	2-metil-1-(5-(5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il) propan-2-ol	349.15	350
	594	2,2-dietil-6-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)croman-4-ona	388.18	389
	595	2-isopropoxi-5-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo	398.19	399.2
	596	5-(5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pirimidin-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo	397.2	398.1
	597	2-metil-1-{5-[3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol	350.15	351.1

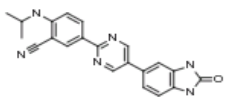
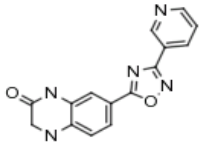
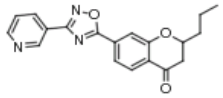
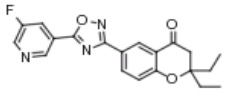
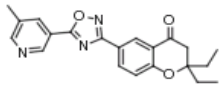
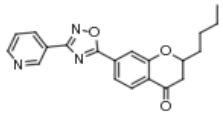
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	598	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(ciclopropilamino)benzonitrilo	342.12	343.1
	599	N-metil-2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina	334.15	335.2
	600	5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(1,3-difluoropropan-2-il)amino]benzonitrilo	380.12	381.1
	601	5-[5-(2-metilfenil)-1H-pirrol-3-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	316.17	317
	602	2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}piridin-3-ol	322.12	323
	603	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridine-3-sulfonamida	428.12	428.9

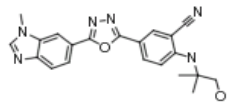
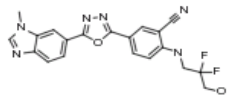
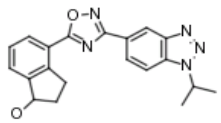
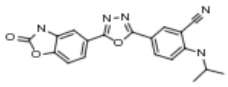
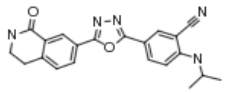
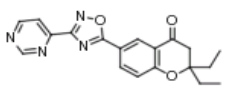
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	604	2,2-dietil-6-(3-(3-metoxitiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	384.11	385.2
	605	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(4-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.2
	606	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.2
	607	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.2
	608	4-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	359.14	360
	609	2-metil-2-(5-(5-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il) propan-1-ol	349.15	350.1

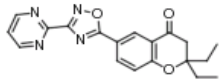
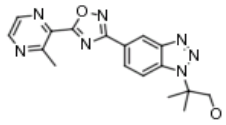
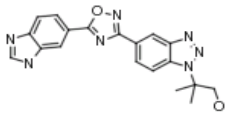
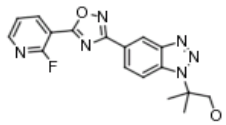
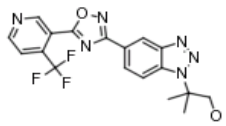
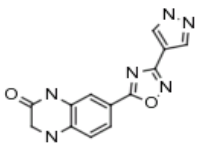
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	610	2-(5-(5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol	379.16	380
	611	2-metil-2-(5-(5-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	355.11	355.9
	612	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.2
	613	7-[3-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona	307.11	307.1
	614	7-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona	322.11	322.1
	615	N,N-dimetil-2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}anilina	348.17	349.1

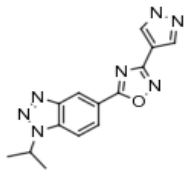
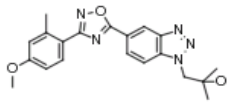
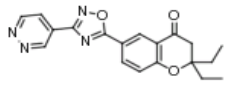
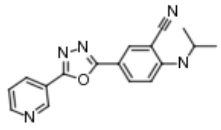
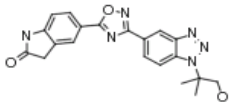
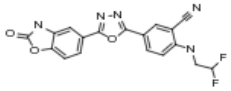
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	616	4-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridine-2-sulfonamida	428.12	428.9
	617	2,2-dietil-6-(3-(pirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	350.14	351.1
	618	2-(5-(5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-1-ol	369.1	369.9
	619	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.2
	620	2,2-dietil-6-(3-(pirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	350.14	351.1
	621	2,2-dietil-6-(3-(piridazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	350.14	351.1

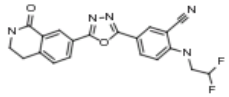
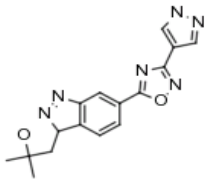
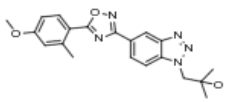
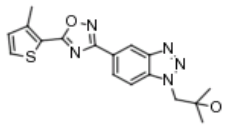
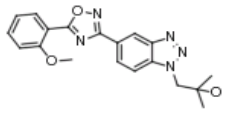
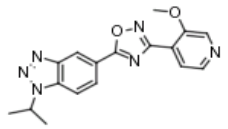
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	622	6-(3-(benzo[d]oxazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,2-dietilcroman-4-ona	389.14	390
	623	2-(5-(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-1-ol	365.15	365.9
	624	2-(5-(5-(2-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-1-ol	363.17	364.1
	625	2-metil-2-(5-(5-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	350.15	351.1
	626	2-metil-2-(5-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	404.12	405.1
	627	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.1

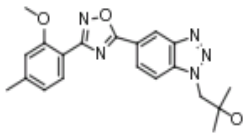
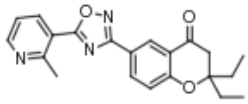
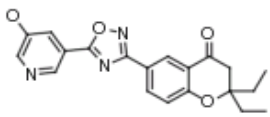
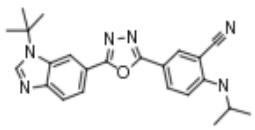
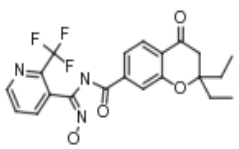
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	628	2-(isopropilamino)-5-(5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo	370.15	371.1
	629	7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona	293.09	292.1
	630	2-propil-7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	335.13	336.1
	631	2,2-dietil-6-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	367.13	368.1
	632	2,2-dietil-6-[5-(5-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	363.16	364.1
	633	2-butil-7-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	349.14	350.1

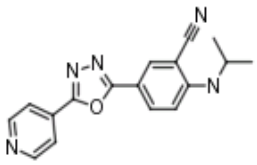
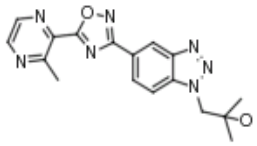
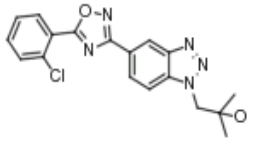
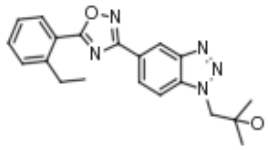
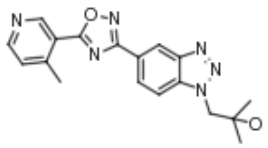
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	634	2-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	388.16	389.2
	635	2-[(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	410.13	411.2
	636	4-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol	361.15	362
	637	5-[5-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	361.12	362.2
	638	5-[5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	373.15	374.2
	639	2,2-dietil-6-(3-(pirimidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	350.14	351.1

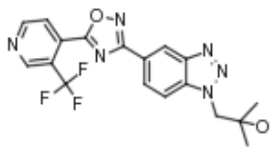
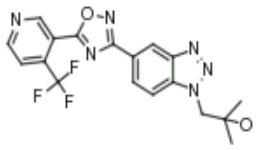
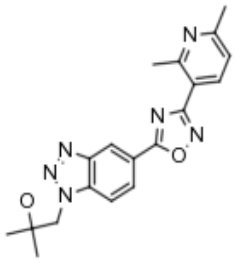
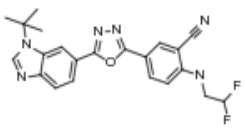
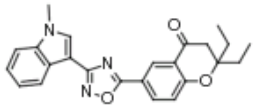
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	640	2,2-dietil-6-(3-(pirimidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	350.14	351.1
	641	2-metil-2-(5-(5-(3-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	351.14	352.2
	642	2-(5-(5-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol	375.14	376.1
	643	2-(5-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol	354.12	355.1
	644	2-metil-2-(5-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-1-ol	404.12	405.2
	645	7-[3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-ona	282.09	281.1

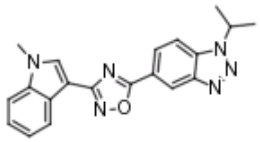
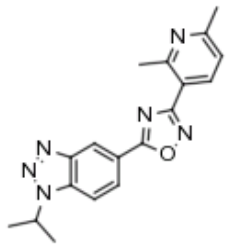
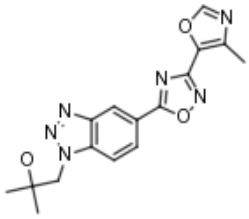
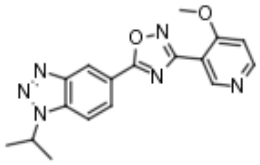
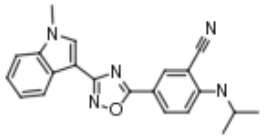
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	646	1-(propan-2-il)-5-[3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol	295.12	296.2
	647	1-{5-[3-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol	379.16	380.1
	648	2,2-dietil-6-(3-(piridazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona	350.14	351
	649	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo	305.13	306.3
	650	5-(3-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)indolin-2-ona	390.14	391.1
	651	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(2-oxo-2,3- dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	383.08	384

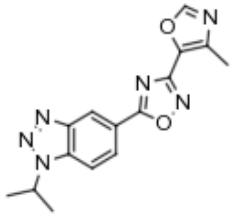
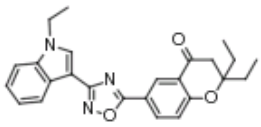
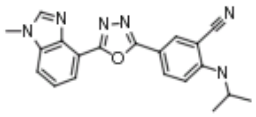
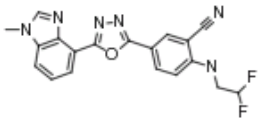
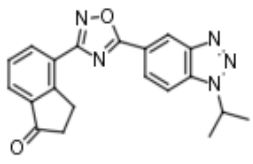
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	652	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	395.12	396.1
	653	2-metil-1-{6-[3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3H-indazol-3-il}propan-2-ol	324.13	326.2
	654	1-(5-(5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	379.16	380.3
	655	2-metil-1-(5-(5-(3-metiltiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol	355.11	356.2
	656	1-(5-(5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-2-ol	365.15	366.2
	657	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.1

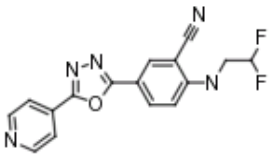
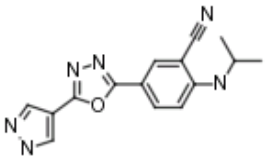
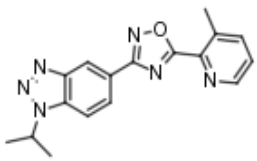
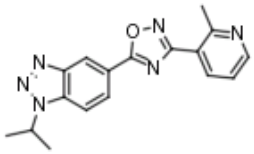
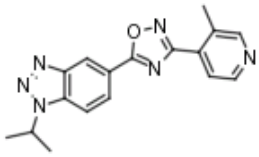
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	662	1-{5-[3-(2-metoxi-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol	379.16	380
	663	2,2-dietil-6-[5-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	363.16	364.1
	664	2,2-dietil-6-[5-(5-hidroxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	365.14	366.1
	665	5-[5-(1-terc-butil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	400.2	401.3
	666	2,2-dietil-N-[(1E)-(hidroxiimino)[2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-carboxamida	435.14	436.2

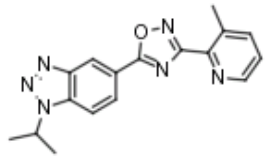
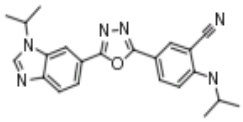
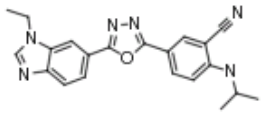
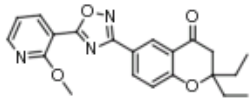
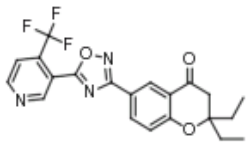
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	667	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo	305.13	306.3
	668	2-metil-1-(5-(5-(3-metilpirazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol	351.14	352.2
	669	1-(5-(5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano-2-ol	369.1	369.9
	670	1-(5-(5-(2-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-2-metilpropano -2-ol	363.17	364
	671	2-metil-1-(5-(5-(4-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol	350.15	351.2

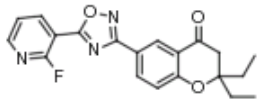
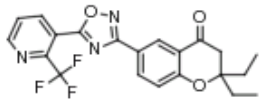
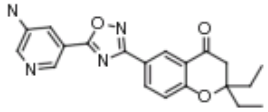
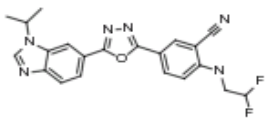
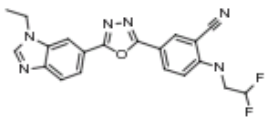
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	672	2-metil-1-(5-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol	404.12	405.2
	673	2-metil-1-(5-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)propan-2-ol	404.12	405.2
	675	1-{5-[3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol	364.16	365.1
	676	5-[5-(1-terc-butil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(2,2-difluoroetil)amino]benzonitrilo	422.17	423.1
	677	2,2-dietil-6-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	401.17	402.1

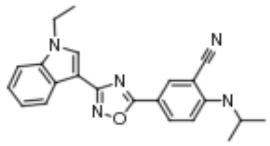
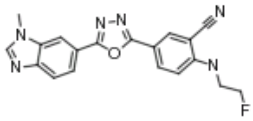
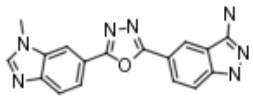
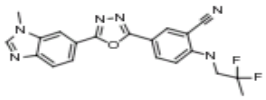
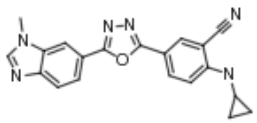
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	678	5-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	358.15	359.1
	679	5-[3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazolo	334.15	335.1
	680	2-metil-1-{5-[3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}propan-2-ol	340.13	341.1
	681	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	336.13	337.3
	682	5-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	357.16	358.2

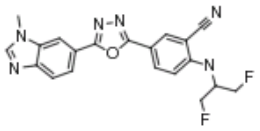
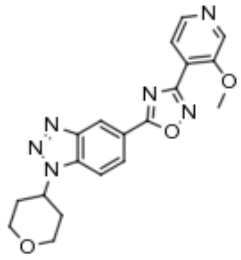
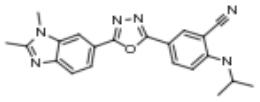
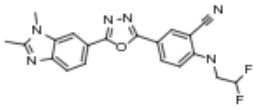
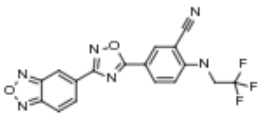
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	683	5-[3-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazolo	310.12	311.1
	684	2,2-dietil-6-[3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	415.19	416.2
	685	5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	358.15	359.2
	686	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	380.12	381.2
	687	4-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	359.14	360

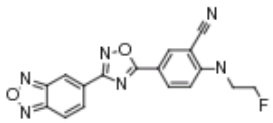
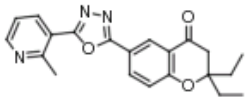
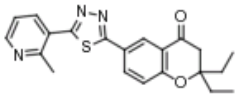
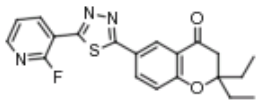
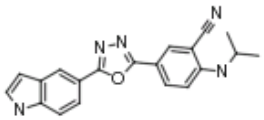
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	688	2-((2,2-difluoroetil)amino)-5-(5-(piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo	327.09	328.3
	689	5-(5-(1H-pirazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo	294.12	295.3
	690	3-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	320.14	321.3
	691	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol	320.14	321.2 321.2
	692	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	320.14	321.2

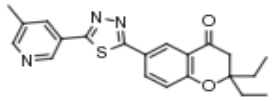
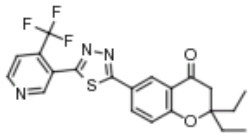
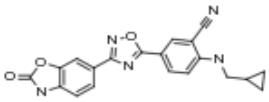
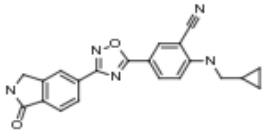
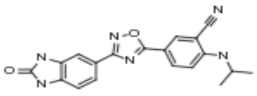
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	693	5-(1-isopropil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(3-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol	320.14	321.1
	694	5-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	386.19	387.2
	695	5-[5-(1-etil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	372.17	373.1
	696	2,2-dietil-6-[5-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	379.15	380.2
	697	2,2-dietil-6-{5-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	417.13	418.2

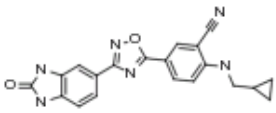
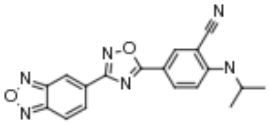
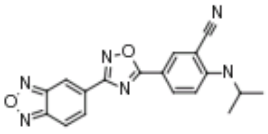
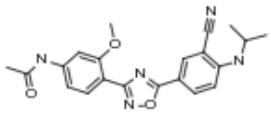
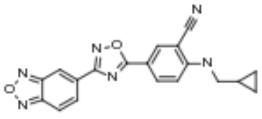
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	698	2,2-dietil-6-[5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	367.13	368.1
	699	2,2-dietil-6-{5-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	417.13	418.1
	700	6-[5-(5-aminopiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]- 2,2-dietil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona	364.15	365.1
	701	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}benzonitrilo	408.15	409.1
	702	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1-etil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	394.14	395.1

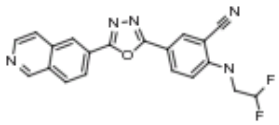
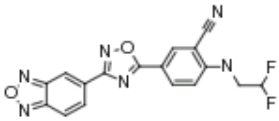
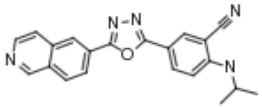
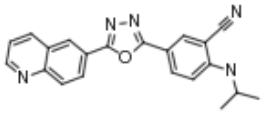
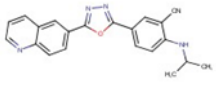
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	703	5-[3-(1-etil-1H-indol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	371.17	372.1
	704	2-[(2-fluoroetil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	362.13	363.1
	705	5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3-amina	331.12	332
	706	2-[(2,2-difluoropropil)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	394.14	395.1
	707	2-(ciclopropilamino)-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	356.14	357.1

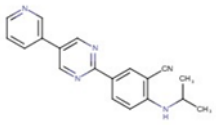
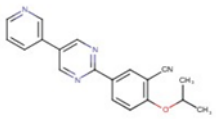
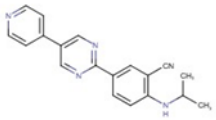
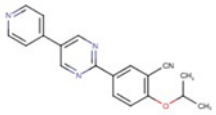
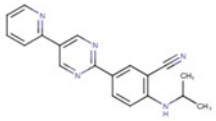
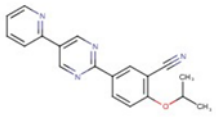
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	708	2-[(1,3-difluoropropan-2-il)amino]-5-[5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	394.14	395.1
	709	5-[3-(3-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(oxan-4-il)-1H-1,2,3-benzotriazol	378.14	379.1
	710	5-[5-(1,2-dimetil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	372.17	373.1
	711	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(1,2-dimetil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	394.14	395.1
	712	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzonitrilo	386.07	387

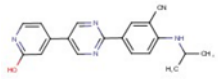
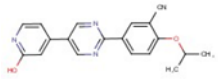
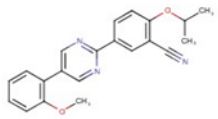
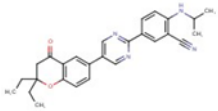
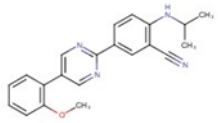
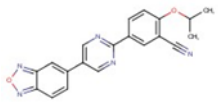
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	713	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2-fluoroetil)amino]benzonitrilo	350.09	351
	718	2,2-dietil-6-(5-(2-metilpiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)croman-4-ona	363.16	364.4
	719	2,2-dietil-6-(5-(2-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona	379.14	380.2
	720	2,2-dietil-6-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona	383.11	384.2
	721	5-(5-(1H-indol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo	343.14	344.4

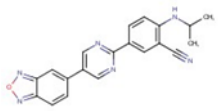
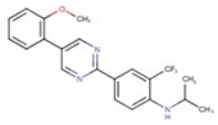
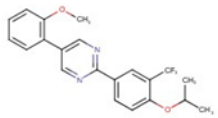
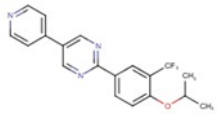
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	724	2,2-dietil-6-(5-(5-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona	379.14	380.3
	725	2,2-dietil-6-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)croman-4-ona	433.11	434.3
	726	2-(ciclopropilmetilamino)-5-[3-(2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo	373.12	374.1
	727	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(1-oxoisoindolin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	371.14	372.1
	728	2-(isopropilamino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	360.13	361.1

Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	729	2-((ciclopropilmetil)amino)-5-(3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo	372.13	373.1
	730	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	346.12	347.1
	730	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	346.12	347.1
	731	N-[4-(5-{3-ciano-4-[(propan-2-il)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metoxifenil]acetamida	391.16	392.1
	732	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(2,2-difluoroetil)amino]benzonitrilo	358.12	369

Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	733	2-[(2,2-difluoroetil)amino]-5-[5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	377.11	378.1
	734	5-[3-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo	368.08	359
	735	5-[5-(isoquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[(propan-2-il)amino]benzonitrilo	355.14	356.1
	736	2-[(propan-2-il)amino]-5-[5-(quinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	355.14	356.1
	736	2-[(propan-2-il)amino]-5-[5-(quinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo	355.14	356.1

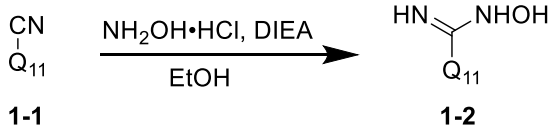
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	737	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo	315.15	316
	738	2-isopropoxi-5-(5-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo	316.13	317
	739	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo	315.15	316
	740	2-isopropoxi-5-(5-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo	316.13	317
	741	2-(isopropilamino)-5-(5-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo	315.15	316
	742	2-isopropoxi-5-(5-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)benzonitrilo	316.15	317

Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	743	5-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)pirimidin-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo	331.14	332
	744	5-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)pirimidin-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo	332.13	333
	745	2-isopropoxi-5-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzonitrilo	345.15	346
	746	5-(5-(2,2-dietil-4-oxocroman-6-il)pirimidin-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo	440.22	441.4
	747	2-(isopropilamino)-5-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzonitrilo	344.16	345.3
	748	5-(5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il)-2-isopropoxibenzonitrilo	357.12	357.9

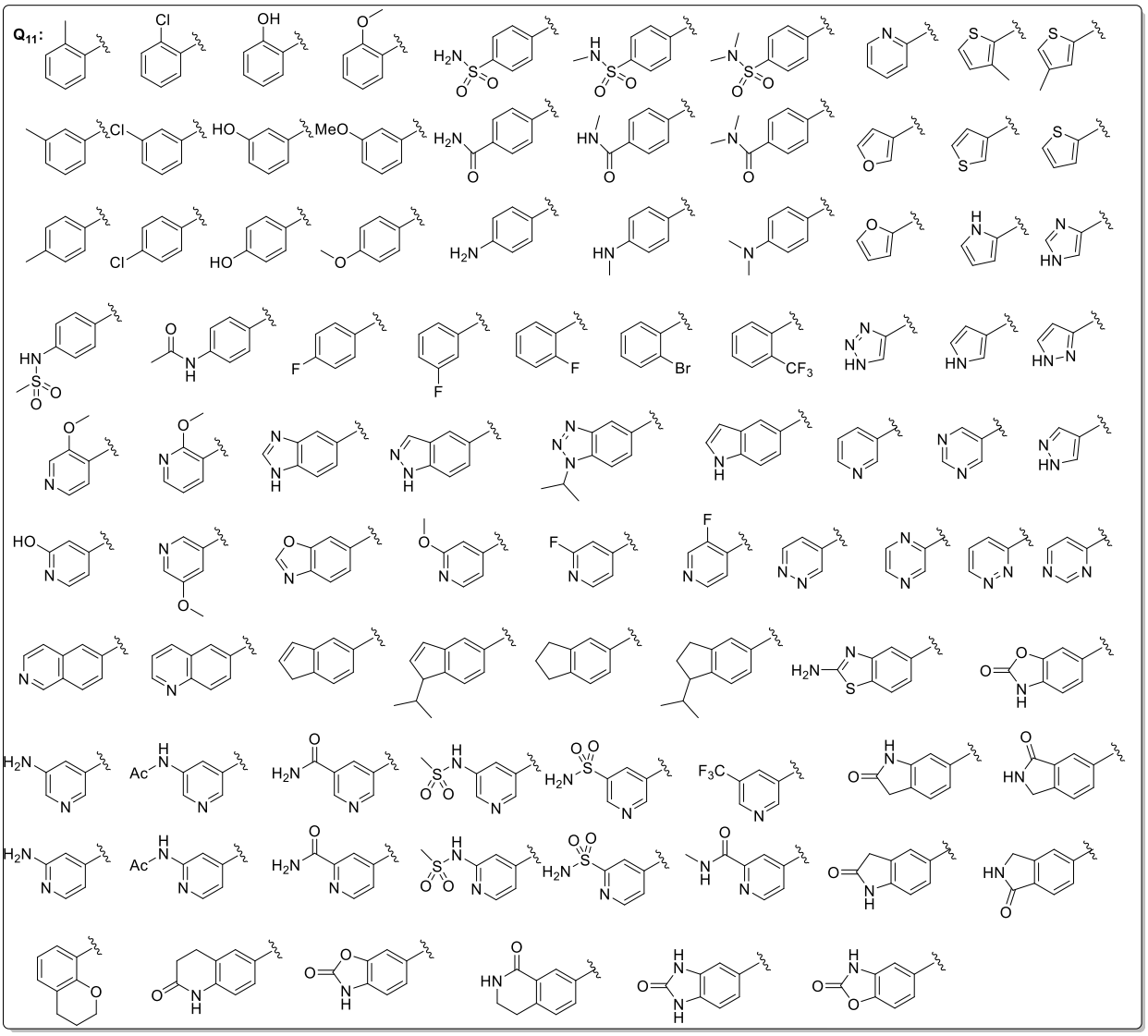
Estructura	Número del compuesto	Nombre químico	Masa exacta	Valor máximo real
	749	5-(5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il)-2-(isopropilamino)benzonitrilo	356.14	356.9
	750	N-isopropil-4-(5-(2-metoxifenil)pirimidin-2-il)-2-(trifluorometil)anilina	387.16	388
	751	2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-(2-metoxifenil)pirimidina	388.14	389
	752	2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-4-il)pirimidina	359.13	360

Procedimiento general A:

Esquema 1



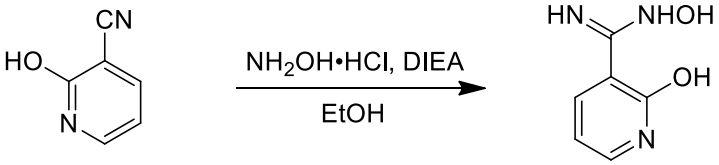
1-1 **1-2**



Ejemplo 2

Esquema 2

Síntesis del intermedio 2-2: N,2-dihidroxipiridina-3-carboximidamida



2-1 **2-2**

A una mezcla de **2-1** (2-hidroxipiridin-3-carbonitrilo)(200 mg, 1.67 mmol) en etanol (10 mL) se

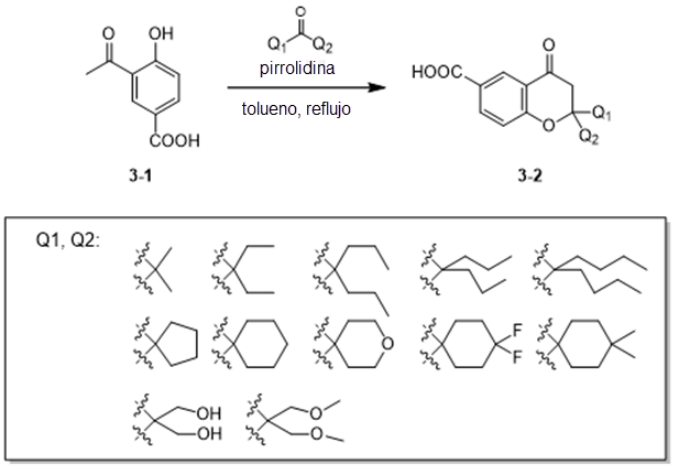
añadió sal clorhidrato de hidroxilamina (174 mg, 2.50 mmol), diisopropiletilamina (430 mg, 3.33 mmol) a 20 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar parte del etanol, la mezcla resultante se filtró y el sólido se secó al vacío, que se usó como producto en el siguiente paso sin más purificación (185 mg, 69 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.06 (br, s, 1H), 9.50 (br, s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.3 – 6.30 (m, 3H).

Procedimiento general B

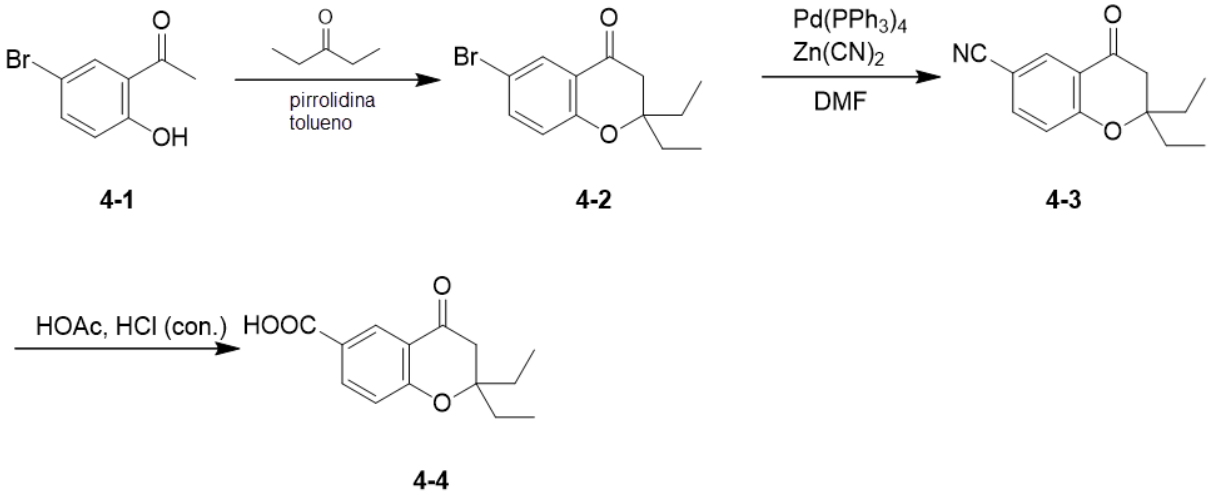
Síntesis del intermedio 3-2: 2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-ácido carboxílico

Esquema 3



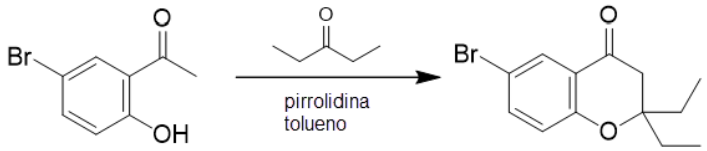
Síntesis alternativa del intermedio 4-4: 2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-ácido carboxílico

Esquema 4



Síntesis de 4-2: 6-bromo-2,2-dietil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

Esquema 5



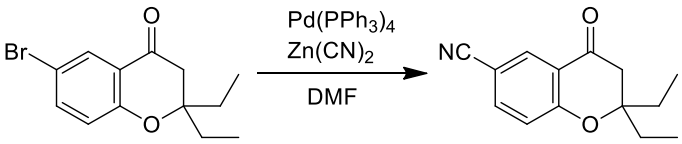
4-1 **4-2**

A una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)etanona (20 g, 93.0 mmol, 1 *eq*) en metanol (400 mL) se añadió pirrolidina (7.94 g, 112 mmol, 1.2 *eq*) y pentan-3-ona (9.61 g, 112 mmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL X 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para brindar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para brindar el producto deseado **4-2** (12 g, 46 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 1.86 - 1.62 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).

Síntesis del Intermedio 4-3: 2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonitrilo

Esquema 6



4-2 **4-3**

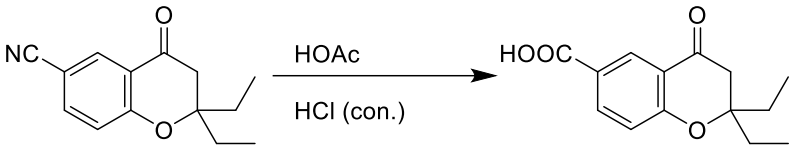
A una solución de 6-bromo-2,2-dietil-croman-4-ona (10 g, 35.3 mmol, 1 *eq*) en DMF(100 mL) se añadió cianuro de zinc (6.22 g, 53.0 mmol, 1.5 *eq*) y tetratrifenilfosfina paladio (4.08 g, 3.53 mmol, 0.1 *eq*). La mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para brindar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1/1) para brindar el producto deseado **4-3** (8 g, rendimiento del 99 %).

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*

= 8.7 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.86 - 1.59 (m, 4H), 0.86 (br, t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

Esquema 7

Síntesis del intermedio 4-4: 2,2-dietil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-ácido carboxílico



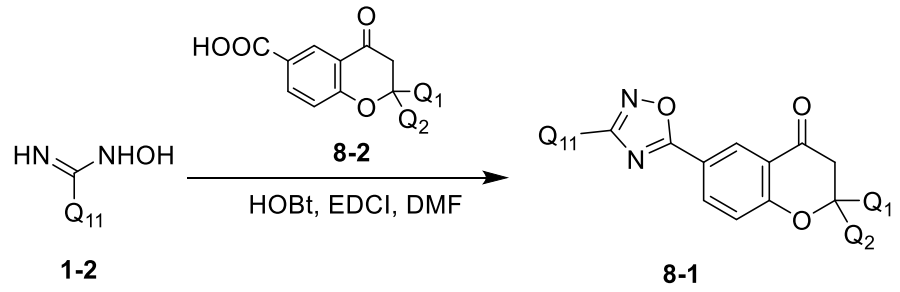
4-3 **4-4**

Una suspensión de 2,2-dietil-4-oxo-cromano-6-carbonitrilo (6.05 g, 26.4 mmol, 1 eq) en ácido acético (60 mL) y solución concentrada de clorhidrato (60 mL) se agitó a 120 °C durante 16 h. El residuo se trituró con agua (500 mL), se filtró y se secó al vacío para brindar el producto del título **4-4** (5.8 g, 89 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.85 (s, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

Procedimiento general C:

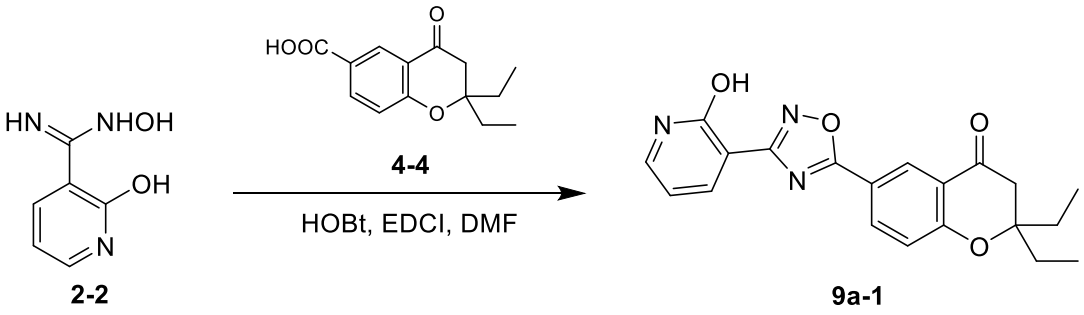
Esquema 8



1-2 **8-1**

Síntesis del Compuesto 9a-1: 2,2-diethil-6-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)croman-4-ona

Esquema 9a

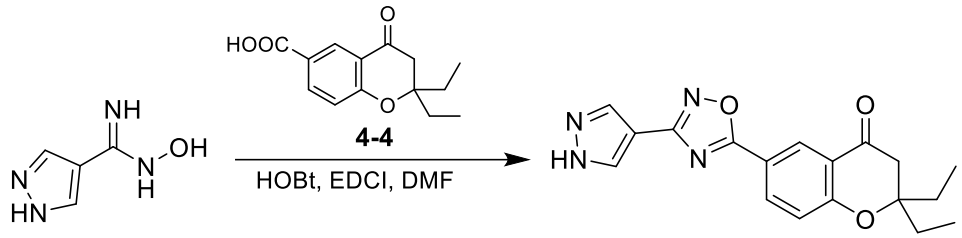


2-2 **9a-1**

A una mezcla de **4-4** (268 mg, 1.08 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (6 mL) se añadió HOBt (159 mg, 1.18 mmol, 1.2 *eq*), EDCI (225 mg, 1.18 mmol, 1.2 *eq*) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se añadió **2-2** (150 mg, 980 umol, 1 *eq*) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por *prep*-HPLC (columna: Phenomenex Gemini 150x25mmx10um;fase móvil: [agua (0.05 % hidróxido amónico v/v)-ACN];B %: 35 %-65 %,12 min) para brindar el producto **9- 1** como un sólido blanco (20 mg, 6 % de rendimiento).

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.23 (br, s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

Síntesis del Compuesto 2,2-dietil-6-[3-(1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3H-1-benzopiran-4-ona



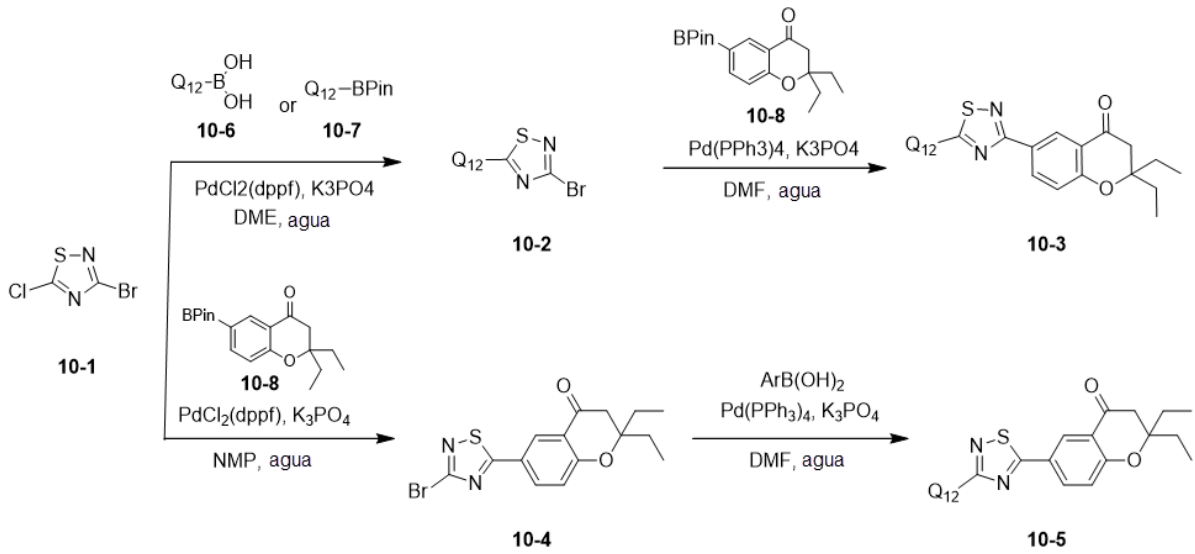
9b-1 **9b-2**

A una solución del compuesto **4-4** (16.41 g, 66.08 mmol, 1 *eq.*) en DMF (50 mL) se añadió EDCI (15.20 g, 79.29 mmol, 1.2 *eq.*) y HOBt (8.93 g, 66.08 mmol, 1.0 *eq*), agitado a 20 °C durante 0.5 horas. Luego se añadió el compuesto **9b-1** (10 g, 79.29 mmol, 1.2 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 horas, luego se calentó a 120 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL x 3), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1) para brindar **9b-2** (7.2 g, rendimiento: 30 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.49 (br. s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 2.91 (s, 2 H), 1.79 - 1.69 (m, 4 H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6 H).

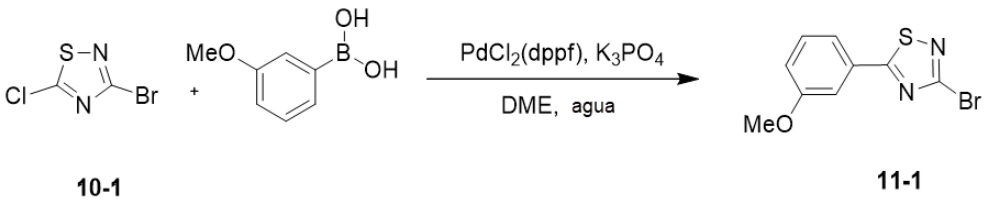
Procedimiento general D:

Esquema 10



Síntesis de 11-1: 3-bromo-5-(3-metoxifenilo)-1,2,4-tiadiazol

Esquema 11

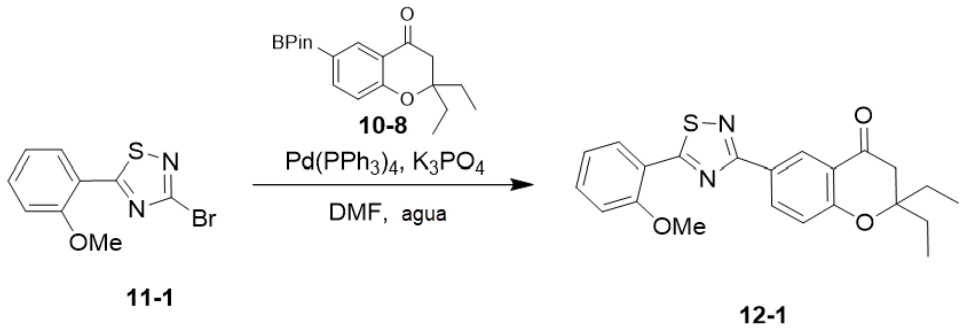


A una solución de ácido (3-metoxifenil)borónico (247.25 mg, 1.63 mmol, 1 *eq*) en DME (5 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (119.06 mg, 162.71 umol, 0.1 *eq*), K_3PO_4 (1.04 g, 4.88 mmol, 3 *eq*) y **10-1,3**-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (649.07 mg, 3.25 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL x *3)*. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (*PE/EA=10/1*) para brindar **11-1** (3-bromo-5-(3-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol) (200 mg, 737.64 umol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.23 (dd, *J*=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.57 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

Síntesis de 12-1 2,2-dietil-6-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-3,4-ihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

Esquema 12

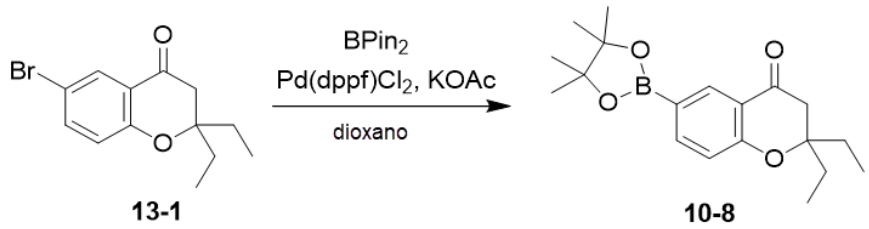


A una solución de 3-bromo-5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol (100 mg,*368.82*umol, 1 eq) y 2,2-dietil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)croman-4-ona (146.15 mg, 442.59 umol, 1.2 *eq*) en DMF (1 mL) y H_2O (0.5 mL) se añadió K_3PO_4 (234.87 mg, 1.11 mmol, 3 *eq*) y $Pd(PPh_3)_4$ (42.62 mg, 36.88 umol, 0.1 *eq*) y se agitó a 120 °C durante 0.25 h. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150x25x10um;fase móvil: [agua(0.225 %FA)-ACN];B %: 70 %-100 %, 10 min) para brindar 2,2-dietil-6 -[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-tiadiazol-3-il]croman-4-ona (34.5 mg, 87.46 umol, 23.71 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.66 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 1.76 (quint, *J*=7.2, 14.4 Hz, 4H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 6H).

Síntesis de 10-8 2,2-dietil-6-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

Esquema 13



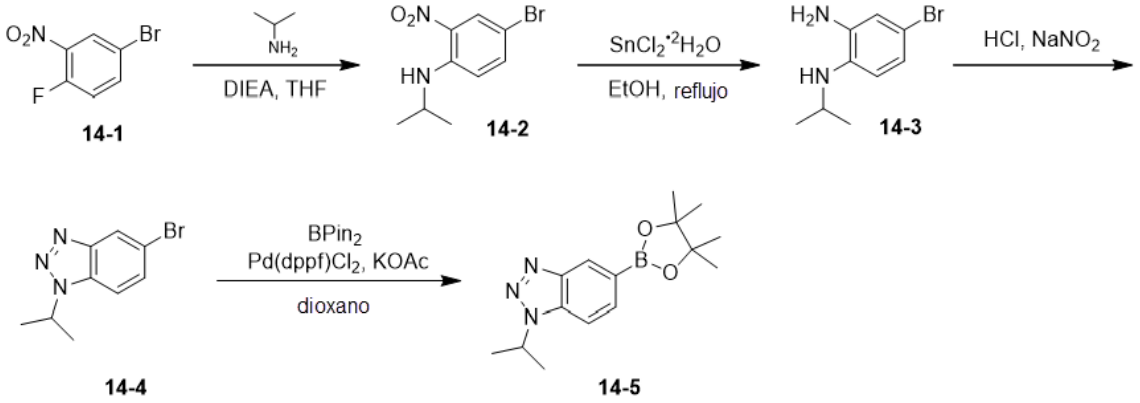
A una solución de 6-bromo-2,2-dietil-croman-4-ona (1 g, 3.53 mmol, 1 *eq*) en dioxano (10 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (986.48 mg, 3.88 mmol, 1.1 *eq*), DPPF (195.78 mg, 353.16 umol, 0.1 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (258.41 mg, 353.16 umol, 0.1 *eq*) y KOAc (415.92 mg, 4.24 mmol, 1.2 *eq*), la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h, La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con (EA 100 mL **x** *2*). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (*PE/EA=1/1*) para brindar 2,2-dietil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-4-ona (1 g, 3.03 mmol, 85.75 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.26 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 1H), 6.85 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 12H), 0.85 (t, *J*=7.5 Hz, 6H).

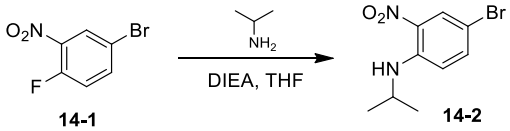
Síntesis de 14-5: 1-(propan-2-il)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

Esquema 14



Síntesis de 14-2 4-bromo-2-nitro-N-(propan-2-il)anilina

Esquema 15

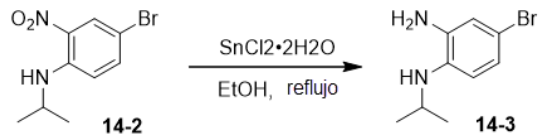


A una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (5 g, 22.73 mmol, 2.79 mL, 1.00 *eq*) y propan-2-amina (2.02 g, 34.09 mmol, 2.92 mL, 1.50 *eq*) en THF (250.00 mL) se añadió DIEA (7.34 g, 56.82 mmol, 9.90 mL, 2.50 *eq*) a 10 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con ***agua (500*** mL) y se extrajo con ***EA (500*** mL*x**2)***. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (500 mL), se secaron sobre ***Na_2SO_4***, se filtraron y se concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para brindar 4-bromo-N-isopropil-2-nitro-anilina (3.2 g, 12.35 mmol, 54.34 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.14 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.88 (br d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 3.92 (sxtd, *J*=6.5, 13.2 Hz, 1H), 1.25 (d, *J*=6.4 Hz, 6H).

Síntesis de 14-3 4-bromo-1-N-(propan-2-il)benceno-1,2-diamina

Esquema 16



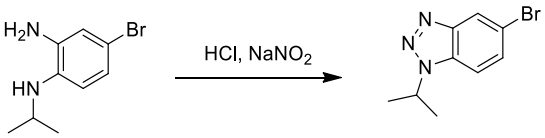
14-2 14-3

A una solución de 4-bromo-N-isopropil-2-nitro-anilina (2 g, 7.72 mmol, 1 *eq*) en EtOH (20 mL) se añadió $SnCl_2.2H_2O$ (5.23 g, 23.16 mmol, 1.93 mL, 3 *eq*) y se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso (4 M, 50 mL), y luego se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (100 mL **x *2)***. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre ***Na_2SO_4***, se filtraron y se concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice **(*PE/EA = 100/1 a 1/1*)** para brindar 4-bromo-N-isopropil-benceno-1,2-diamina (850 mg, 3.71 mmol, 48.06 % de rendimiento) como un sólido negro-marrón.

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6.82 (dd, *J*=2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=6.4 Hz, 6H).

Síntesis de 14-4 5-bromo-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

Esquema 17

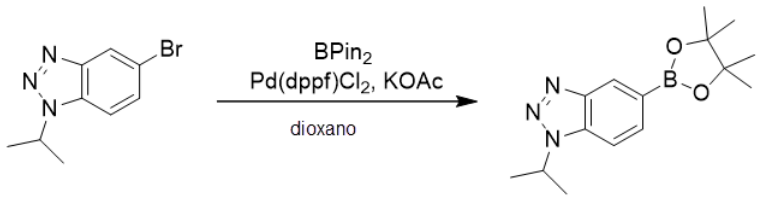


14-3 14-4

A una solución de 4-bromo-N--isopropil-benceno-1,2-diamina (750 mg, 3.27 mmol, 1.00 *eq*) en HCl (5 mL, 6 M) se añadió $NaNO_2$ (271.04 mg, 3.93 mmol, 213.42 uL, 1.20 *eq*) en H2O (2 mL) gota a gota a 5 °C y se agitó durante 0.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con ***agua (200*** mL) y se extrajo con EA (200 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre ***Na_2SO_4***, se filtraron y se concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice **(*1/1*)** para brindar 5-bromo-1-isopropil-benzotriazol (700 mg, 2.92 mmol, 89.06 % de rendimiento) como un sólido negro-marrón.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.32 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.60 (m, 1H), 7.67 (dd, *J*=1.8, 8.9 Hz, 1H), 5.32 - 5.16 (m, 1H), 1.62 (d, *J*=6.7 Hz, 6H).

Síntesis de 14-5 1-(propan-2-il)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol



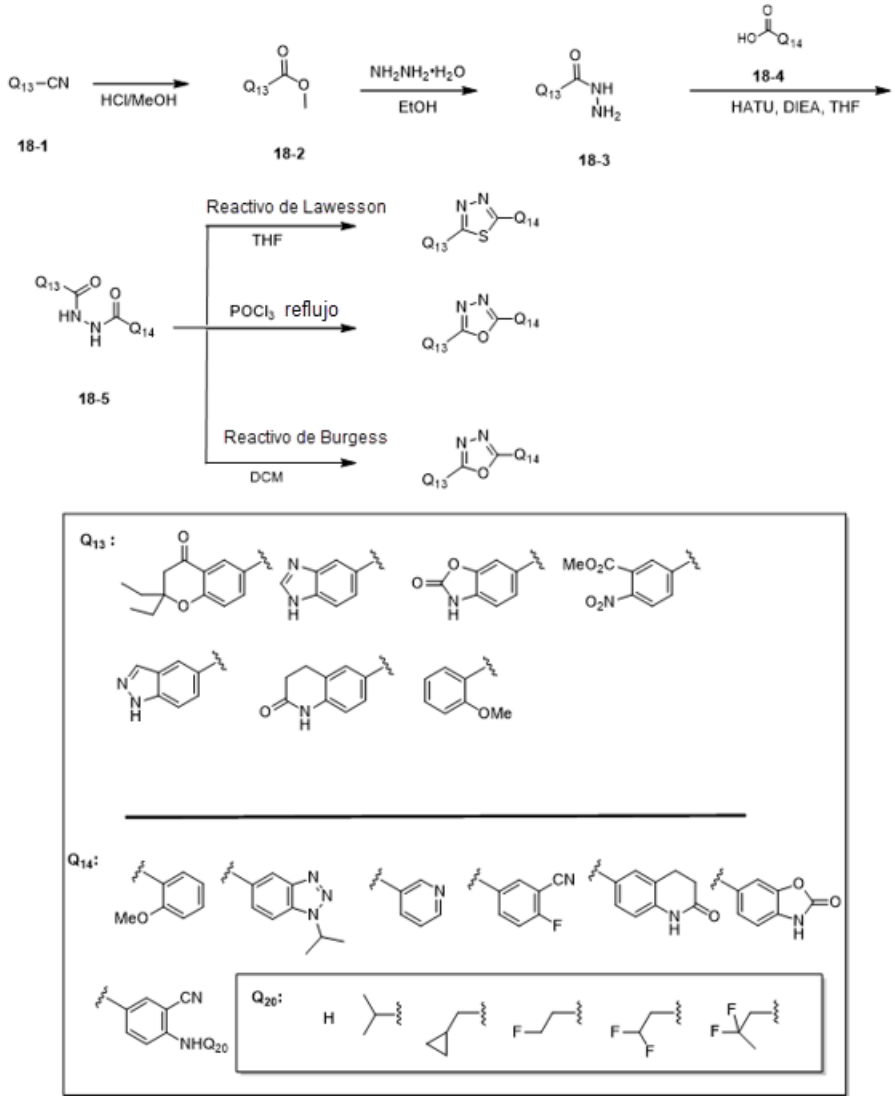
14-4 **14-5**

A una solución de 5-bromo-1-isopropil-benzotriazol (700 mg, 2.92 mmol, 1 *eq*) en dioxano (10 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (814.38 mg, 3.21 mmol, 1.1 *eq*), DPPF (161.63 mg, 291.55 umol, 0.1 *eq*), Pd(dppf)Cl_2 (213.33 mg, 291.55 umol, 0.1 *eq*) y KOAc (343.35 mg, 3.50 mmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con (EA 100 mL x *2)*. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre *Na_2SO_4*, se filtraron y se concentraron a presión reducida para brindar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (*PE/EA=100/1 a 1/1*) para brindar 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzotriazol (300 mg, 1.04 mmol, 35.83 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.57 (s, 1H), 7.89 (dd, *J*=0.7, 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=0.8, 8.4 Hz, 1H), 5.11 (spt, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.75 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.47 - 1.34 (m, 12H).

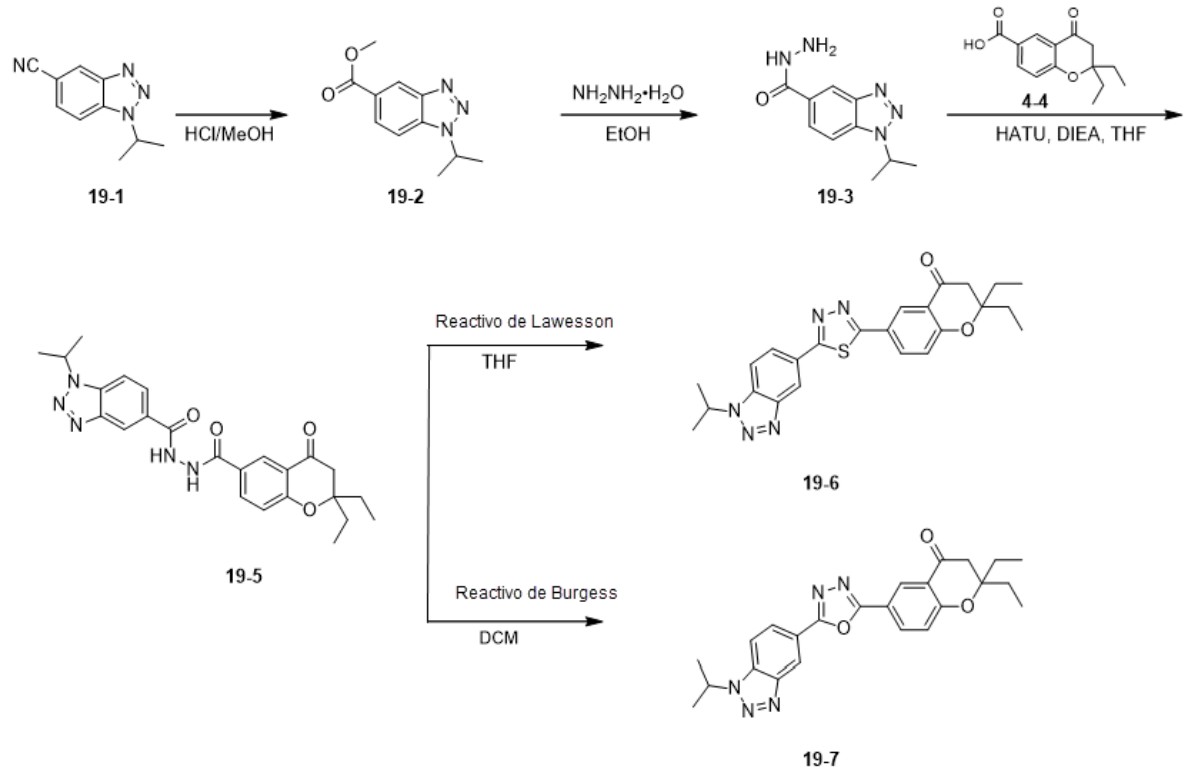
Procedimiento general E:

Esquema 18



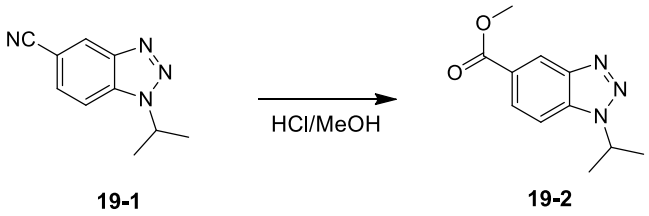
Síntesis de 19-6 y 19-7 2,2-dietil-6-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3- benzotriazol-5-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona; 2,2-dietil-6-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

Esquema 19



Síntesis de 19-2: metil 1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato

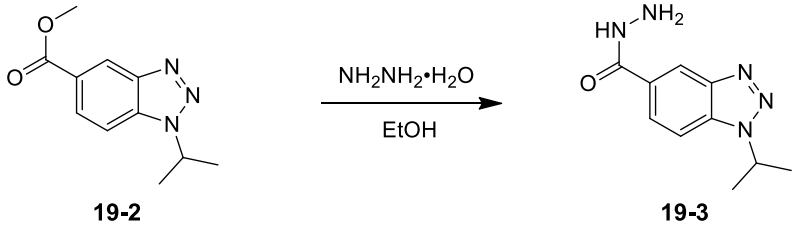
Esquema 20



Una mezcla de 1-isopropilbenzotriazol-5-carbonitrilo (1 g, 5.37 mmol, 1 *eq.*)en HCl/MeOH (20 mL, 4 M) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EA (20 mLx2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad. El producto crudo de 1-isopropilbenzotriazol-5-carboxilato de metilo (0.9 g, 4.11 mmol, 76.44 % de rendimiento) se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de 19-3 1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbohidrazida

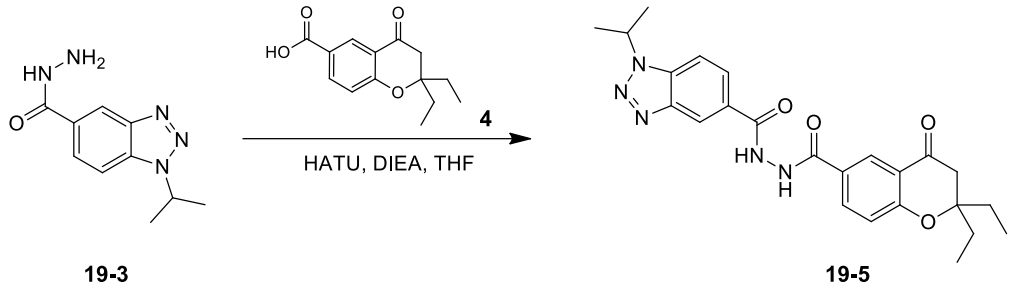
Esquema 21



Se agitó una mezcla de 1-isopropilbenzotriazol-5-carboxilato de metilo (0.5 g, 2.28 mmol, 1 *eq.*) y $NH_2NH_2•H_2O$ (1.14 g, 22.81 mmol, 1.11 mL, 10 *eq.*) en EtOH (10 mL) a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a secado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para brindar 1-isopropil benzotriazol-5-carbohidrazida (0.38 g, 1.73 mmol, 76.00 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Síntesis de 19-5 2,2-dietil-4-oxo-N'-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-carbohidrazida

Esquema 22



19-3 **19-5**

A una mezcla de ácido 2,2-dietil-4-oxo-cromano-6-carboxílico (274.04 mg, 1.10 mmol, 1.1 *eq.*) y 1-isopropilbenzotriazol-5-carbohidrazida (220 mg, 1.00 mmol, 1 *eq.*) en THF (10 mL) se añadió HATU (419.70 mg, 1.10 mmol, 1.1 *eq.*) y DIEA (142.66 mg, 1.10 mmol, 192.26 uL, 1.1 *eq.*), la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EA (50 mLx2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Se obtuvo N'-(2,2-dietil-4-oxo-cromano-6-carbonil)-1-isopropil-benzotriazol-5-carbohidrazida (420 mg, 934.37 umol, 93.12 % de rendimiento) como un sólido amarillo sin purificación adicional.

Síntesis de 19-7: 2,2-dietil-6-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3- benzotriazol-5-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

Esquema 23



19-5 **19-6**

Una mezcla de N'-(2,2-dietil-4-oxo-cromano-6-carbonil)-1-isopropil-benzotriazol-5-carbohidrazida (200 mg, 444.94 umol, 1 *eq.*) y reactivo de Lawesson (359.93 mg, 889.88 umol, 2 *eq.*) en THF (2 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EA (20 mLx2),

se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150x25x10 um; fase móvil: [agua(0.1 %TFA)-ACN];B %: 62 %-92 %,13 min) para brindar 2,2-dietil-6-[5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]croman-4-ona (61 mg, 29.99 umol, 6.74 % de rendimiento, 22 % de pureza) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.62 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 8.33 - 8.30 (m, 1H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.80 (m, 6H), 0.99 (t, *J*=7.5 Hz, 6H).

Síntesis de 19-7: 2,2-dietil-6-{5-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ona

Esquema 24



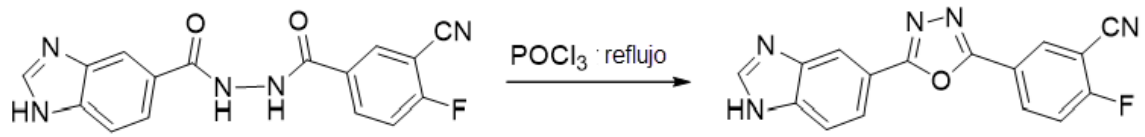
19-5 19-7

Una mezcla de N'-(2,2-dietil-4-oxo-cromano-6-carbonil)-1-isopropil-benzotriazol-5- carbohidrazida (200 mg, 444.94 umol, 1 *eq.*) y el reactivo de Burgess (530.17 mg, 2.22 mmol, 5 *eq.*) en DCM (2 mL) se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EA (20 mLx2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150x25x10 um; fase móvil: [agua(0.1 %TFA)-ACN];B %: 55 %-85 %,12 min) para brindar 2,2-dietil-6-[5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]croman-4-ona (56 mg, 129.78 umol, 29.17 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.85 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.35 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.33 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.82 (d, *J*=6.8 Hz, 5H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.00 (t, *J*=7.5 Hz, 6H)

Síntesis de 25-2: 5-[5-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fluorobenzonitrilo

Esquema 25



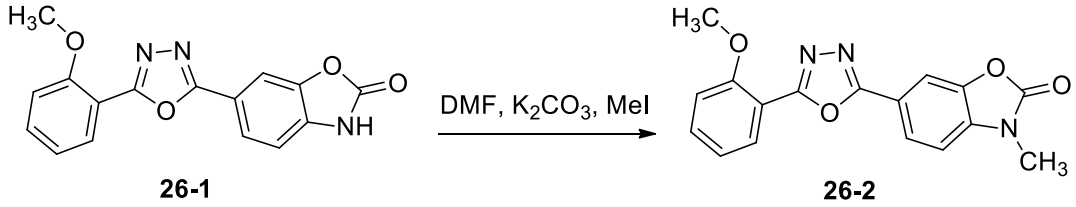
25-1 **25-2**

Una suspensión de **1** (N'-(1H-1,3-benzodiazol-5-carbonil)-3-ciano-4-

fluorobenzohidrazida, 541 mg, 1.67 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 mL, exceso) se calentó a 105 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en agua con sonicación/agitación. El sólido resultante se recogió, se lavó con $NaHCO_3$ sat. y agua, luego se secó bajo N_2/vac. en el embudo de filtración. El sólido de color tostado se suspendió en MeCN y se concentró dos veces para eliminar el agua residual y se secó a alto vacío para producir **25-2** (0.55 g, 107 %). MH+ = 306.1.

Síntesis de 26-2 6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona

Esquema 26

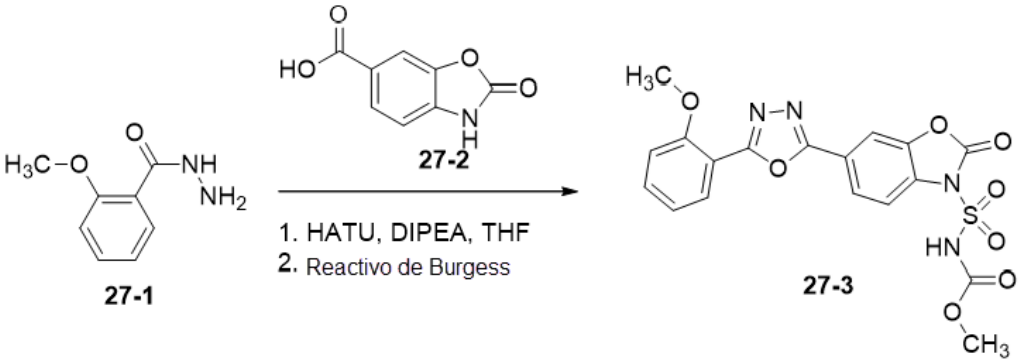


26-1 **26-2**

A una suspensión de **3** (6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona trifluoroacetato, 13 mg, 0.031 mmol) en DMF (1 mL) se añadió carbonato potásico (8.6 mg, 0.062 mmol) seguido de yoduro de metilo (5.2 mg, 0.037 mmol) y la suspensión blanca resultante se calentó a 100 °C durante 45 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa, 25 % - 75 % MeCN/agua/0.1 % TFA. Las fracciones del producto se liofilizaron para producir **26-2** (1.6 mg, 12 %). MH+ = 324.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 7.93 - 7.91 (3H, m), 7.59 - 7.54 (1H, m), 7.44 - 7.41 (1H, m), 7.25 - 7.22 (1H, m), 7.11 - 7.07 (1H, m), 3.88 (3H, s); 3.45 (3H, s)

Síntesis de 27-3 metil N-({6-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-3-il}sulfonil)carbamato

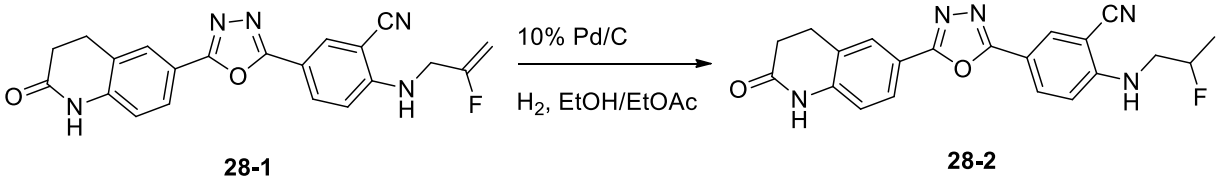
Esquema 27



A una mezcla seca de **27-1** (2-metoxifenilhidrazida, 139 mg, 0.837 mmol), **27-2** (ácido benzoxazol-2-ona-6-carboxílico, 150 mg, 0.837 mmol) y HATU (318 mg, 0.837 mmol) se añadió THF (10 mL) para producir una solución rojiza turbia. Se añadió DIPEA (0.29 mL, 1.67 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una porción de reactivo de Burgess (499 mg, 2.09 mmol) y la reacción se calentó a 60 ºC durante la noche. Se añadieron 499 mg adicionales de reactivo de Burgess y se continuó calentando. Después de 4 h, se añadió $KHSO_4$ 2N (10 mL) y la mezcla oleosa resultante se extrajo 3X EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se filtraron a través de algodón y se concentraron hasta obtener un sólido naranja que se purificó mediante cromatografía de fase inversa, 20 % - 60 % MeCN/agua/0.1 % TFA para producir 67 mg **27-3**(18 %) MH+ = 447.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8.02 - 7.97 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.4 Hz), 3.95 (3H, s), 3.39 (3H, s).

Síntesis de 28-2: 2-[(2-fluoropropil)amino]-5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo

Esquema 28

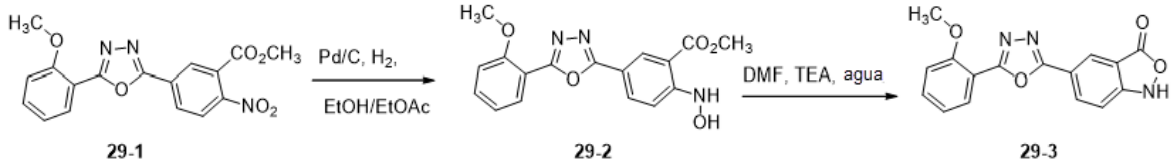


A una pequeña botella de hidrogenación Parr purgada con nitrógeno se añadió Pd/C al 10 % (14 mg) y se humedeció con un pequeño volumen de EtOH. A **28-1** (2-[(2-fluoroprop-2-en-1-il)amino]-5-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il) se añadió trifluoroacetato de -1,3,4-oxadiazol-2-il]benzonitrilo, 70 mg, 0.139 mmol) EtOH (10 mL) y EtOAc (90 mL) para producir una mezcla lechosa que se añadió a la botella de hidrogenación. La mezcla se hidrogenó a 50 psi de H2 durante 24 horas. Se añadió MeCN hasta que la mezcla lechosa se aclara, luego se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se calentó en un pequeño volumen de DMF, se enfrió, se filtró y se purificó

mediante cromatografía de fase inversa, MeCN al 30 % - 75 %/agua/TFA al 0.1 %. Las fracciones del producto se liofilizaron para producir **28-2** como un sólido blanco esponjoso (12.8 mg, 18 %). MH+ = 392.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 10.40 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.11 (1H, dd, J=2.0, 9.2 Hz), 7.92 - 7.81 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=6.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.04 - 7.00 (1H, m), 5.00 - 4.80 (1H, m), 3.60 - 3.51 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, dd, J=6.2, 24.0 Hz).

Síntesis de 29-3: 5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-3-ona

Esquema 29



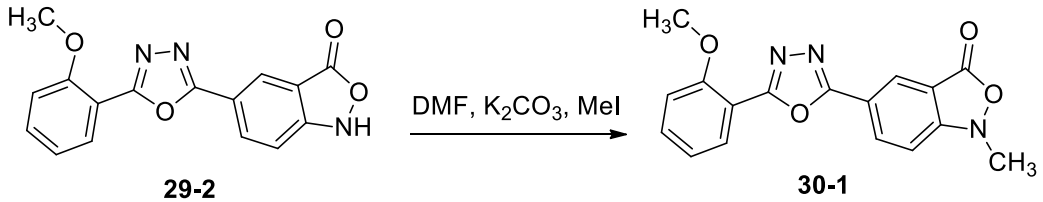
29-1 29-2 29-3

A una botella de hidrogenación purgada con nitrógeno se añadió Pd/C al 10 % (12 mg), que se humedeció con EtOH. Suspensión de **29-1** (5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-nitrobenzoato de metilo, preparada según el método experimental de Wuxi 1,3,4-oxadiazol, 112 mg, 0.281) en EtOH (25 mL) y EtOAc (20 mL) se hidrogenó a 48 psi H_2. Después de 30 minutos, la reacción se filtró y se concentró hasta el sólido **29-2** (113 mg, 105 %), que se utilizó sin más purificación. MH+ = 342.1.

A una solución de **29-2** (47 mg, 0.132 mmol) en DMF (2 mL) se añadió trietilamina (0.1 mL) y luego agua (0.2 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, MeCN al 20 % - 65 %/agua/TFA al 0.1 % para producir 8 mg de **29-3** (14 %). MH+ = 310.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 12.52 (1H, s), 8.42 - 8.38 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.65 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, t, J=6.9 Hz), 3.96 (3H, s).

Síntesis de 30-1: 5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-3-ona

Esquema 30



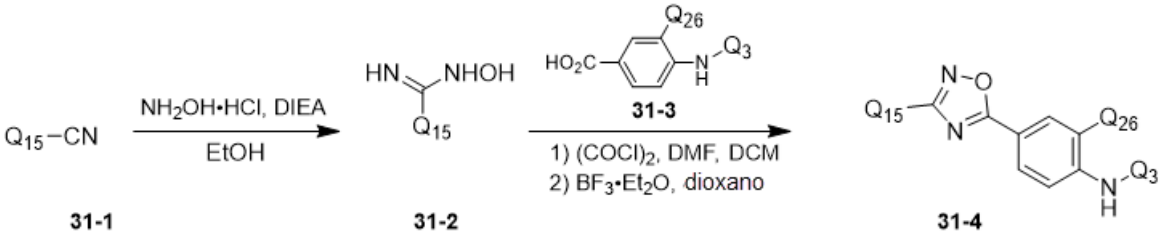
29-2 30-1

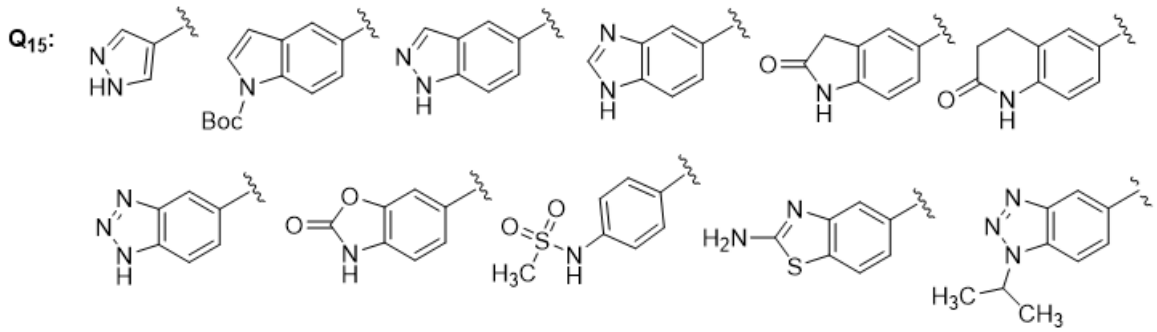
A una solución de **29-2** (8 mg, 0.019 mmol) en DMF (0.5 mL) se añadió carbonato de potasio (2.6 mg, 0.019 mmol) seguido de yoduro de metilo (4.0 mg, 0.028 mmol) y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 15 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa, MeCN al 25 % - 75 %/agua/TFA al 0.1 % para producir 5.3 mg **30-1** (64 %) como un sólido blanco.

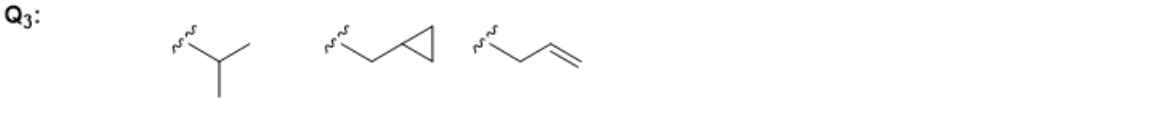
MH+ = 324.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8.40 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.32 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.58 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.10 (1H, t, J=7.7 Hz), 3.89 (3H, s), 3.49 (3H, s).

Procedimiento general F:

Esquema 31



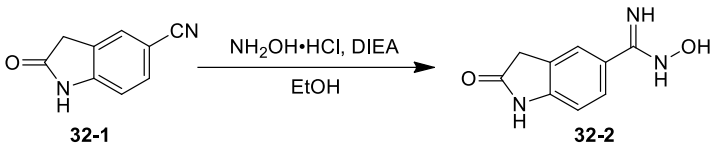




Q_{26}: H, CN,NO2, CF3, o F

Síntesis de 32-2 N-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboximidamida

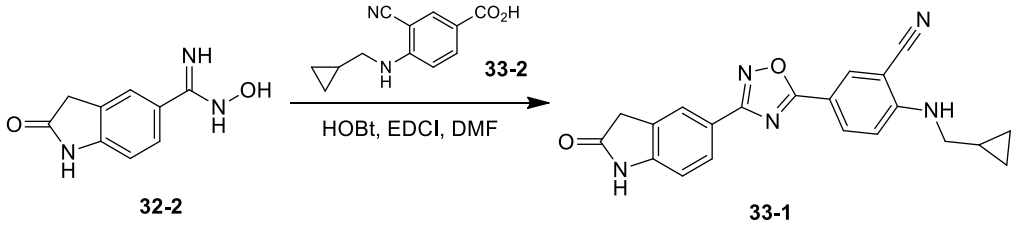
Esquema 32



A una mezcla de 2-oxoindolin-5-carbonitrilo (200 mg, 1.26 mmol, 1 *eq*) en etanol (5 ml) se añadió sal clorhidrato de hidroxilamina (176 mg, 2.53 mmol, 2.0 *eq*), diisopropiletilamina (327 mg, 2.53 mmol, 2.0 *eq*)a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y precipitó un sólido blanco. La suspensión se filtró y el sólido blanco se secó al vacío para brindar el producto **32-2** (210 mg, 83 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.46 (br, s, 1H), 9.45 (br, s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (br, s, 2H), 3.49 (s, 2H).

Síntesis de 33-1: 2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo

Esquema 33

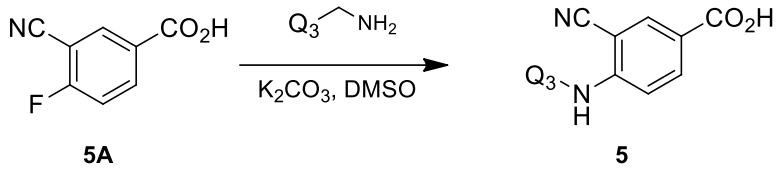


A una mezcla de ácido 3-ciano-4-(ciclopropilmetilamino)benzoico (107 mg, 496 umol, 1.2 eq) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se añadió HOBt (67.0 mg, 496 umol, 1.2 eq), EDCI (95.1 mg, 496 umol, 1.2 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y a continuación se añadió *N*-hidroxi-2-oxo-indolina-5-carboxamidina (79 mg, 413 umol, 1 eq), y a continuación la mezcla resultante se calentó a 150 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se purificó directamente mediante *prep*-HPLC (columna: Boston Green ODS 150x30 5u; fase móvil: [agua (0.225 % FA)-ACN]; B %: 47 %-77 %, 10 min) para brindar el producto **33 -1** (20 mg, 12 % de rendimiento).

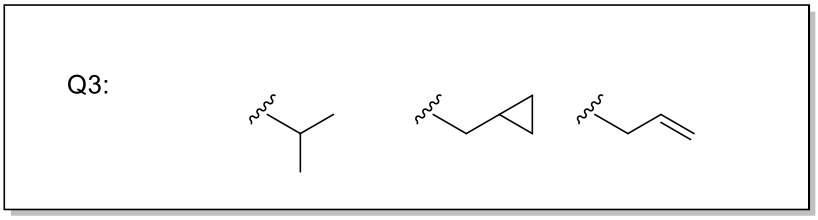
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.73 (br, s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.16 – 1.13 (m, 1H), 0.52 – 0.47 (m, 2H), 0.33 – 0.29 (m, 2H).

Procedimiento general G:

Esquema 34

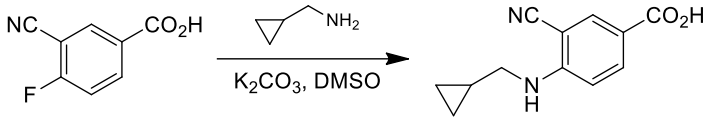


5A **5**



Síntesis de 35-2 3-ciano-4-ácido [(ciclopropilmetil)amino]benzoico

Esquema 35

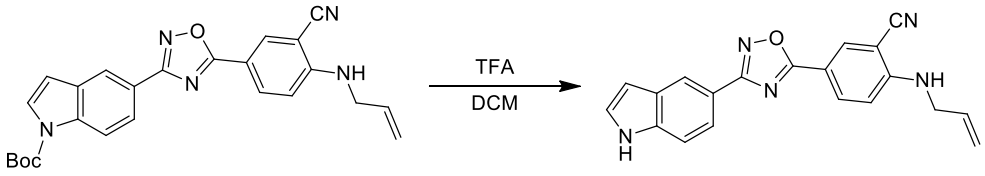


35-1 **35-2**

A una mezcla de 3-ciano-4-fluoro-ácido benzoico (5 g, 30.3 mmol, 1 eq) y ciclopropilmetanamina (5.38 g, 75.7 mmol, 2.5 eq) en dimetilsulfóxido (30 mL) se añadió carbonato de potasio (12.6 g, 90.8 mmol, 3 eq) a 20 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (50 mL), se acidificó con solución de clorhidrato (2N) a pH = 4~5. Se precipitó un sólido amarillo, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (50 mL x 3). El sólido se secó al vacío para brindar el producto deseado **35-2** (5 g, 73 % de rendimiento). 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.0, 2H), 1.16 – 1.06 (m, 1H), 0.49 – 0.44 (m, 2H), 0.29 – 0.25 (m, 2H).

Síntesis de 36-2 5-[3-(1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[(prop-2-an-1-il)amino]benzonitrilo

Esquema 36



36-21 **36-2**

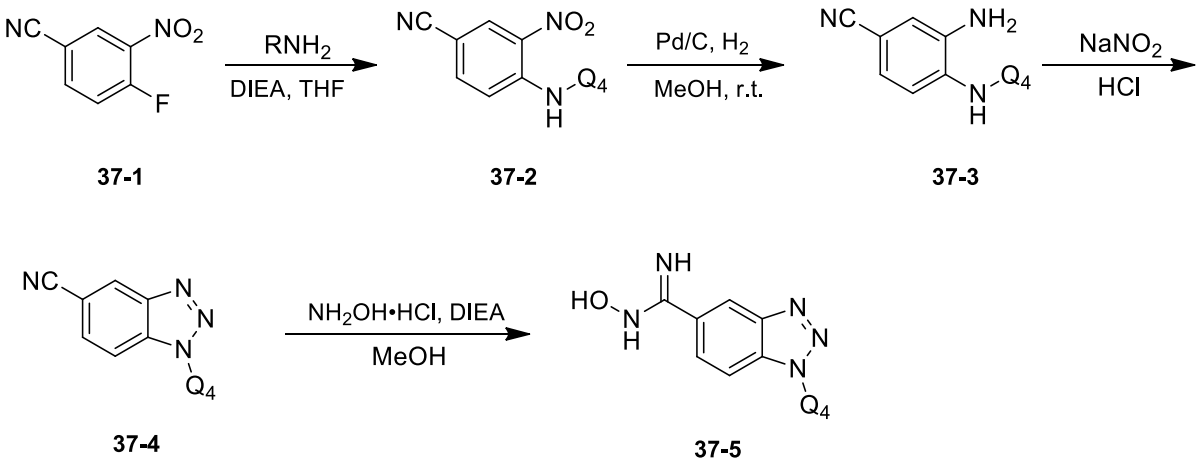
A una mezcla de 5-[5-[4-(alilamino)-3-ciano-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (60.0 mg, 136 umol, 1.00 *eq*) en diclorometano (10.0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (770 mg, 6.75 mmol, 50 *eq*) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por *prep*-HPLC (columna: Gemini

150x25 5u;fase móvil: [agua (0.05 % hidróxido de amonio v/v)-ACN];B %: 47 %-77 %,12 min) para brindar el producto **36-2** (15 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.94 – 5.85 (m, 1H), 5.24 – 5.16 (m, 2H), 3.97 (s, 1H).

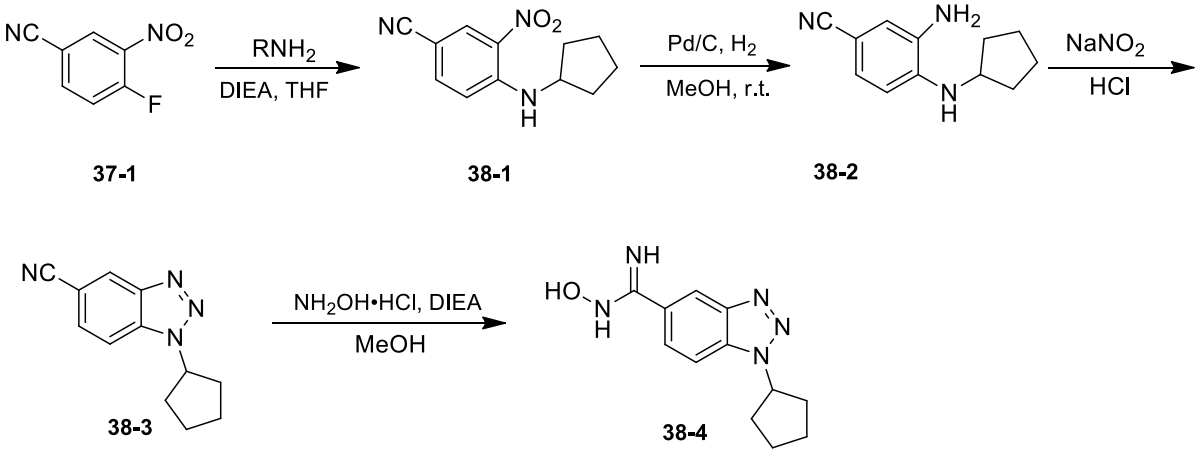
Procedimiento general H:

Esquema 37



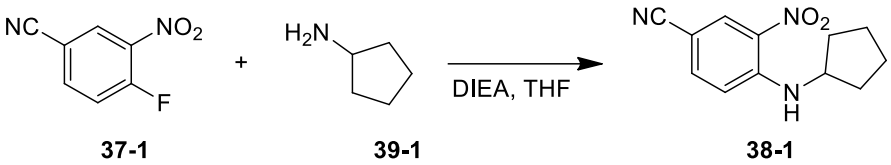
Síntesis de 38-4 1-ciclopentil-N-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboximidamida

Esquema 38



Síntesis de 38-1 4-(ciclopentilamino)-3-nitrobenzonitrilo

Esquema 39

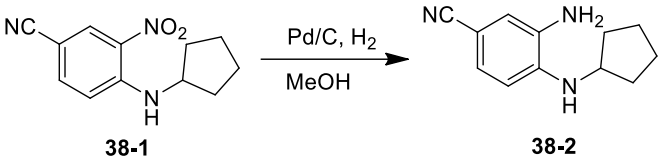


37-1 **39-1** **38-1**

Preparación de 1: a una solución de 4-fluoro-3-nitro-benzonitrilo (1.00 g, 6.02 mmol, 1.00 *eq*) y ciclopentanamina (767 mg, 9.03 mmol, 1.50 *eq*) en THF (20.00 mL) se añadió DIEA (1.95 g, 15.05 mmol, 2.63 mL, 2.50 *eq*) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 16 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con DCM (50 mLx2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se obtuvo el compuesto 4-(ciclopentilamino)-3-nitrobenzonitrilo (1.36 g, 5.91 mmol, 98.10 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Síntesis de 38-2 3-amino-4-(ciclopentilamino)benzonitrilo

Esquema 40

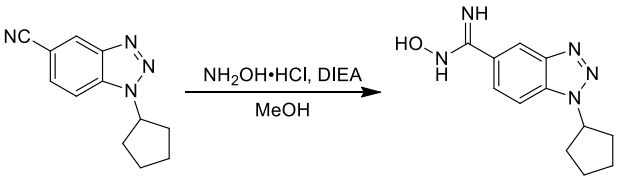


38-1 **38-2**

Preparación de 2: a una solución de 4-(ciclopentilamino)-3-nitro-benzonitrilo (5.00 g, 21.62 mmol, 1.00 *eq*) en MeOH (150.00 mL) se añadió Pd/C (1.00 g, 4.32 mmol, 10 % de pureza, 0.20 *eq*). Luego, la mezcla se agitó durante 12 horas a 20 °C bajo H_2 (50 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener 3-amino-4-(ciclopentilamino)benzonitrilo (4.20 g, 20.87 mmol, 96.52 % de rendimiento) como un sólido negro, que se utilizó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8.77 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H).

Síntesis de 38-4: 1-ciclopentil-N-hidroxi-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboximidamida

Esquema 41



38-3 **38-4**

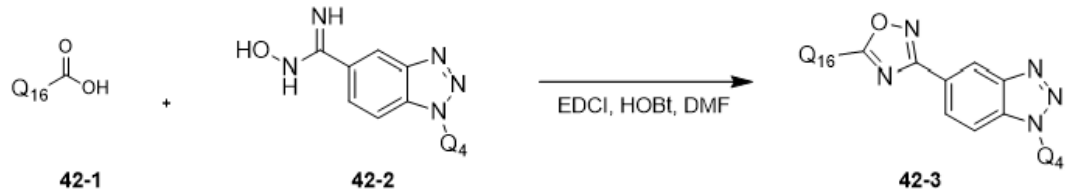
Preparación de 3: a una solución de 1-ciclopentilbenzotriazol-5-carbonitrilo (1.50 g, 7.07

mmol) en etanol (15.00 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (736.64 mg, 10.60 mmol) y DIPEA (2.01 g, 15.55 mmol, 2.72 mL). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró para obtener 1-ciclopentil-N-hidroxi-benzotriazol-5-carboxamidina (1.20 g, 4.89 mmol, 69.20 % de rendimiento) como un sólido blanco.

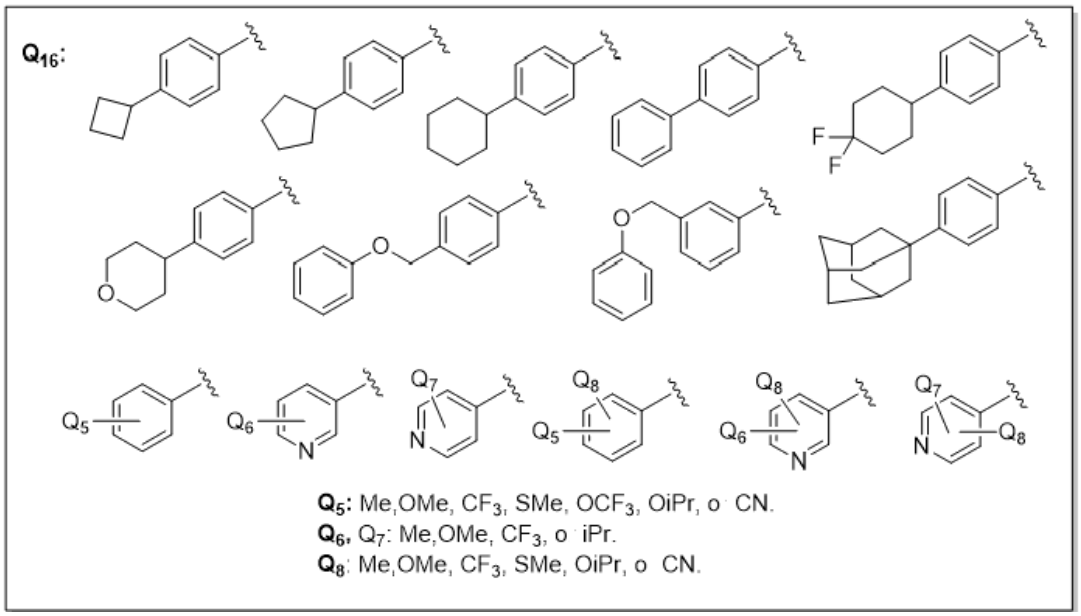
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.77 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.34 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H).

Procedimiento general I:

Esquema 42

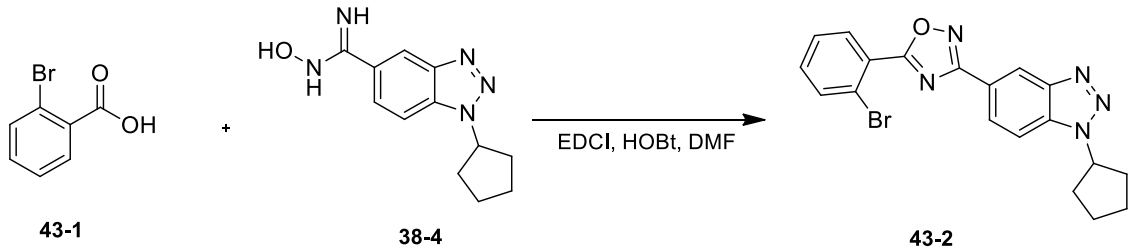


42-1 42-2 42-3



Síntesis de 42-2 5-[5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-ciclopentil-1H-1,2,3-benzotriazol

Esquema 43



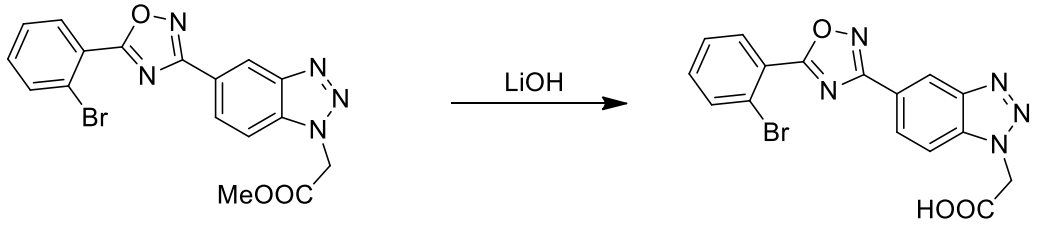
43-1 38-4 43-2

A una solución de ácido 3-metilbenzoico (66.61 mg, 489.24 umol) en DMF (4.00 mL) se añadió EDCI

(93.79 mg, 489.24 umol) y HOBt (66.11 mg, 489.24 umol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora y se añadió a la mezcla 1-ciclopentil-N-hidroxi-benzotriazol-5-carboxamidina (100.00 mg, 407.70 umol). Luego, la mezcla se agitó durante 12 horas a 120 °C bajo N_2. La mezcla se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mLx2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC (TFA) para obtener t 3-(1-ciclopentilbenzotriazol-5-il)-5-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol (96.00 mg, 277.94 umol, 68.17 % rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.93 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*=1.3, 8.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 5.22 (quin, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 4H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H).

Síntesis de 44-2 2-{5-[5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}ácido acético

Esquema 44



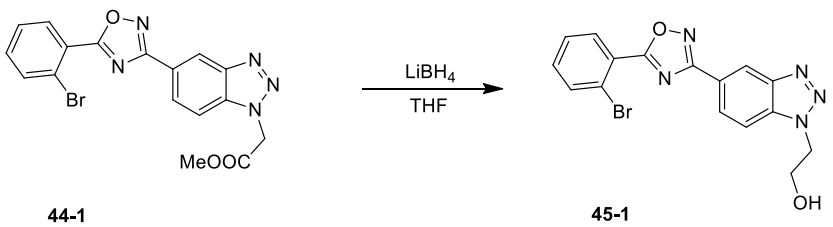
44-1 **44-2**

A una solución de 2-[5-[5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzotriazol-1-il] acetato de metilo (40.00 mg, 96.57 umol, 1.00 *eq*) en dioxano (2.00 mL) y H_2O (2.00 mL) se añadió NaOH (15.45 mg, 386.28 umol, 4.00 *eq*). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se ajustó a pH=2~3 con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para brindar 2-[5-[5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzotriazol-1-il] ácido acético (17.30 mg, 43.23 umol, 44.76 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.70 (s, 1H), 8.26 (m, 3H), 7.93 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 5.24 (br s, 2H)

Síntesis de 45-1 2-{5-[5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il}etan-1-ol

Esquema 45



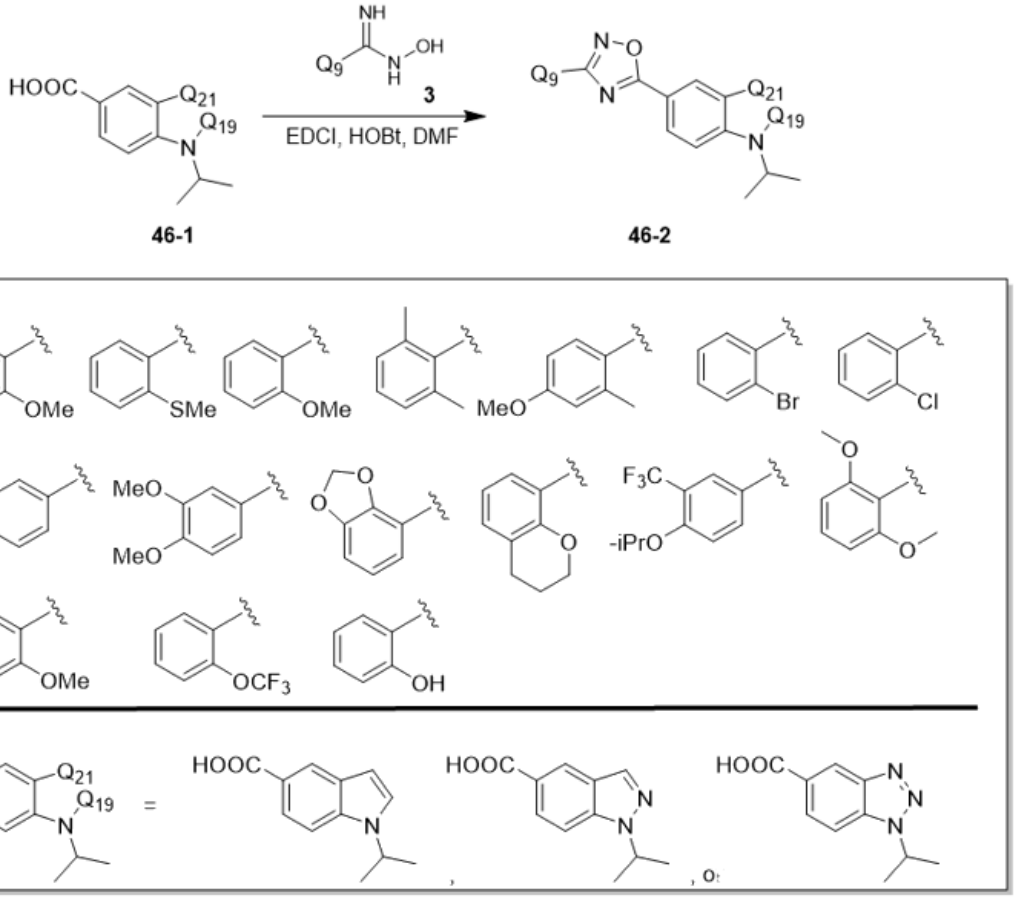
44-1 **45-1**

A una solución de 2-[5-[5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzotriazol-1-il] acetato de metilo (50.00 mg, 120.71 umol, 1.00 *eq*) en THF (1.00 mL) se añadió $LiBH_4$ (5.26 mg, 241.42 umol, 2.00 *eq*) y se agitó a 10 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (30 mLx2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4,, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición TFA) para brindar 2-[5-[5-(2-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzotriazol-1-il]etanol (10.00 mg, 25.89 umol, 21.45 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.25 (dd, *J*=1.1, 8.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=1.9, 7.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 4.84 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=5.1 Hz, 2H).

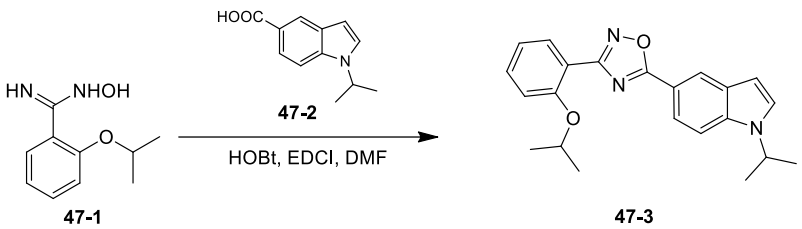
Procedimiento general J:

Esquema 46



Síntesis de 46-1 3-(2-isopropoxifenil)-5-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

Esquema 47



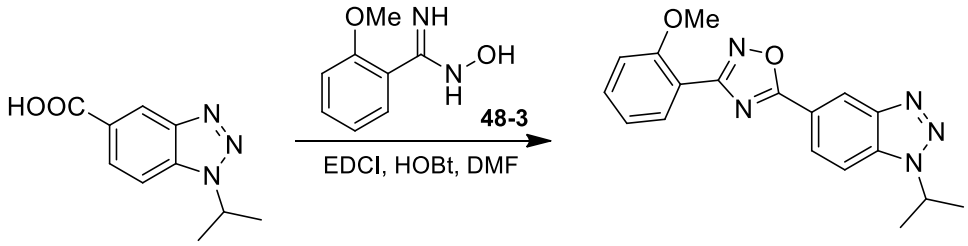
47-1 47-3

A una solución de N-hidroxi-2-isopropoxi-benzamidina (90.00 mg, 393.86 umol, 1.00 *eq*) en DMF (2.00 mL) se añadió ácido 1-isopropilindol-5-carboxílico (80.05 mg, 393.86 umol, 1.00 *eq*), HOBt (63.86 mg, 472.63 umol, 1.20 *eq*) y EDCI (90.60 mg, 472.63 umol, 1.20 *eq*), la reacción se agitó a 120 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC para brindar 3-(2-isopropoxifenil)-5-(1-isopropilindol-5-il)-1,2,4-oxadiazol (26.00 mg, 71.93 umol, 18.26 % de rendimiento, 98.9 % pureza) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.56 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.10 (dt, *J*=1.7, 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.69 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 2H), 1.60 (d, *J*=6.7 Hz, 7H), 1.46 (d, *J*=6.1 Hz, 6H).

Síntesis de 48-2 5-[3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

Esquema 48



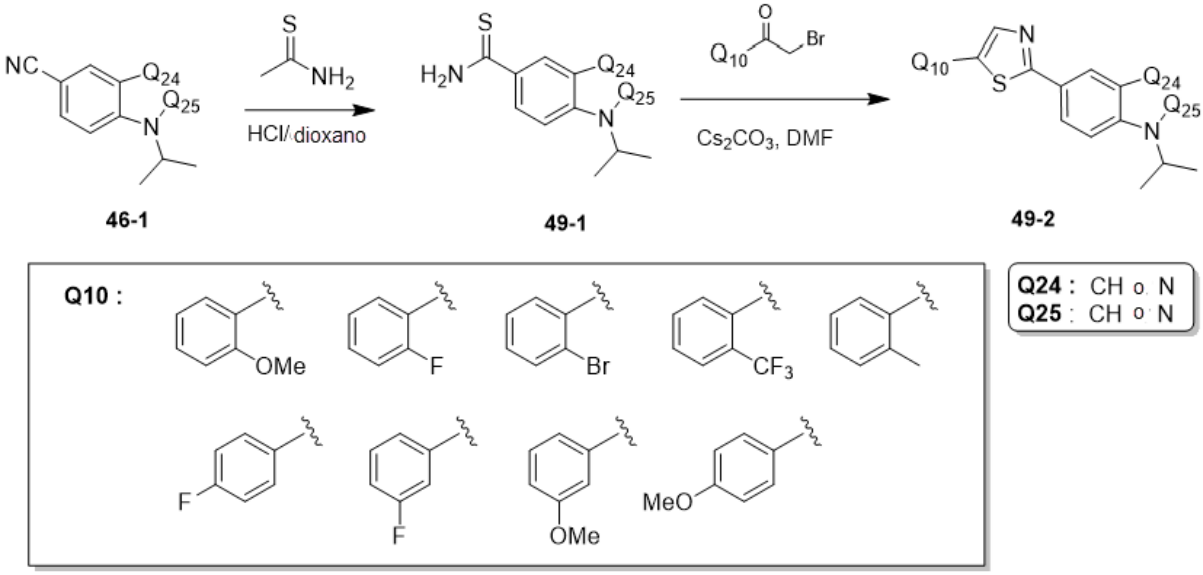
48-1 48-2

A una solución de ácido 1-isopropilbenzotriazol-5-carboxílico (100.00 mg, 487.31 umol, 1.00 *eq*) en DMF (1.00 mL) se añadió HOBt (79.01 mg, 584.77 umol, 1.20 *eq*) y EDCI (112.10 mg, 584.77 umol, 1.20 *eq*). La mezcla se agitó a 10 °C durante 0.5 h, luego se añadió N-hidroxi-2-metoxi-benzamidina (80.98 mg, 487.31 umol, 1.00 *eq*) y se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (30 mLx2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: Welch Ultimate AQ-C18 150x30mmx5um;fase móvil: [agua(0.1 %TFA)-ACN];B %: 50 %-80 %,13 min) para brindar 5-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (110.00 mg, 328.01 umol, 67.31 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.99 (s, 1H), 8.36 (dd, *J*=1.2, 8.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 5.16 (spt, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.81 (d, *J*=6.8 Hz, 6H).

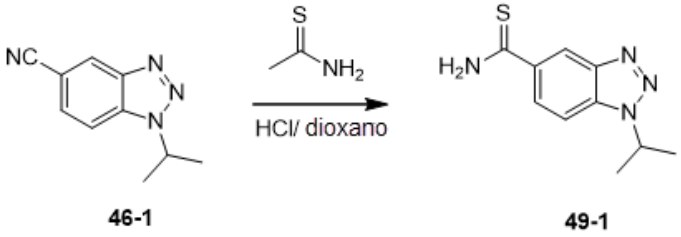
Procedimiento general K:

Esquema 49



Síntesis de 49-1: 1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbotioamida

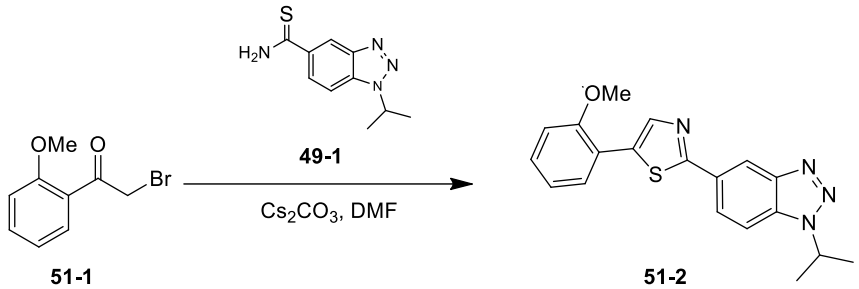
Esquema 50



A una solución de 1-isopropilbenzotriazol-5-carbonitrilo (2 g, 10.74 mmol, 1 eq) en HCl/dioxano (100 mL, 4 M) se añadió tioacetamida (1.61 g, 21.48 mmol, 2 eq) y se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EA = 2/1 a 1/1) para brindar 1-isopropilbenzotriazol-5-carbotioamida (2.1 g, 9.53 mmol, 88.76 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Síntesis de 51-25-{5-[2-(metil-λ³-oxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol

Esquema 51



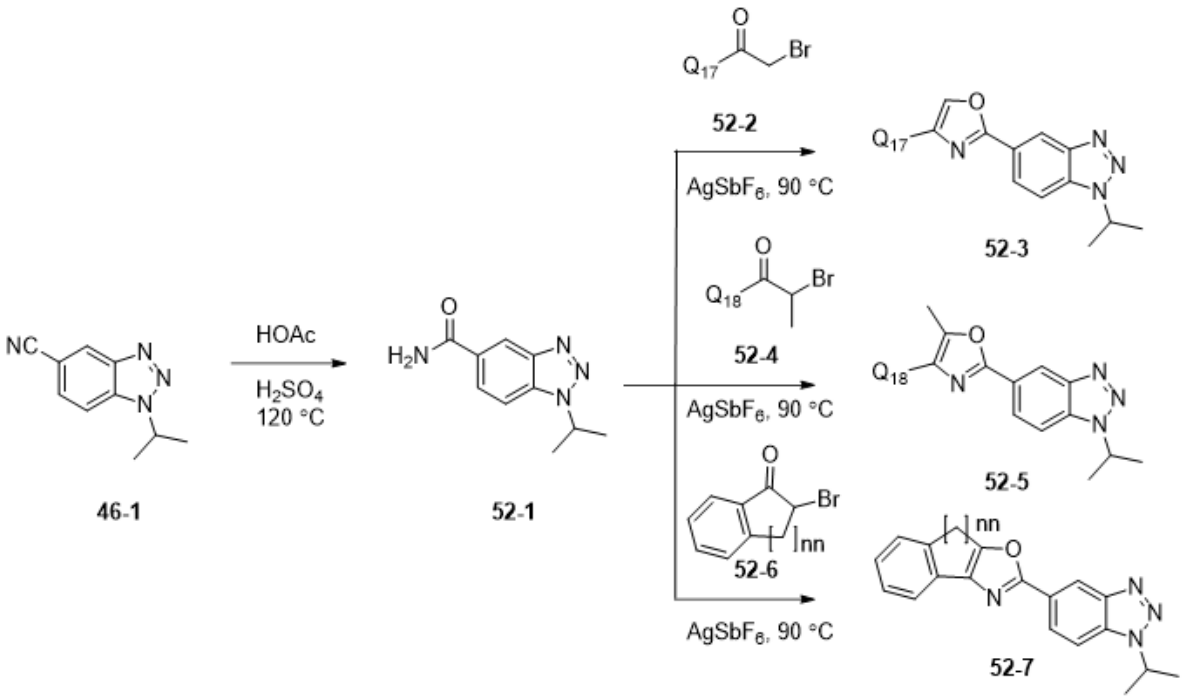
51-1 51-2

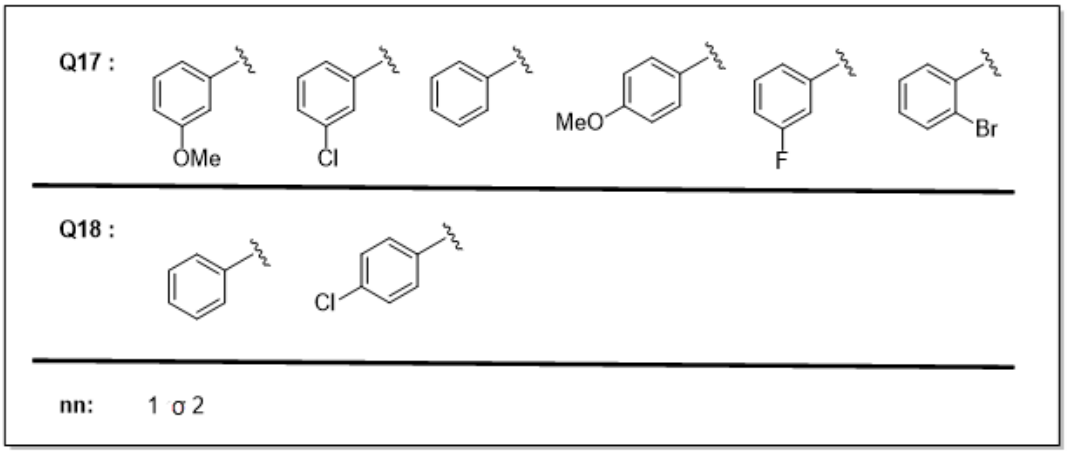
A una solución de 1-isopropilbenzotriazol-5-carbotioamida (300 mg, 1.36 mmol, 1 *eq*) en DMF (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (443.71 mg, 1.36 mmol, 1.00 *eq*) y 2-bromo-1-(2-metoxifenil)etanona (311.95 mg, 1.36 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge 150x25 5u; fase móvil: [agua (10 mM NH4HCO3)-ACN]; B %: 60 %-90 %, 10 min) para brindar 2-(1-isopropilbenzotriazol-5-il)-5-(2-metoxifenil)tiazol (190 mg, 509.65 umol, 37.42 % de rendimiento, 94 % de pureza) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.60 (s, 1H), 8.37 (dd, *J*=1.7, 7.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J*=1.1, 8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.05 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.04 (spt, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.70 (d, *J*=6.7 Hz, 6H).

Procedimiento general L:

Esquema 52





Síntesis de 52-1: 1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida:

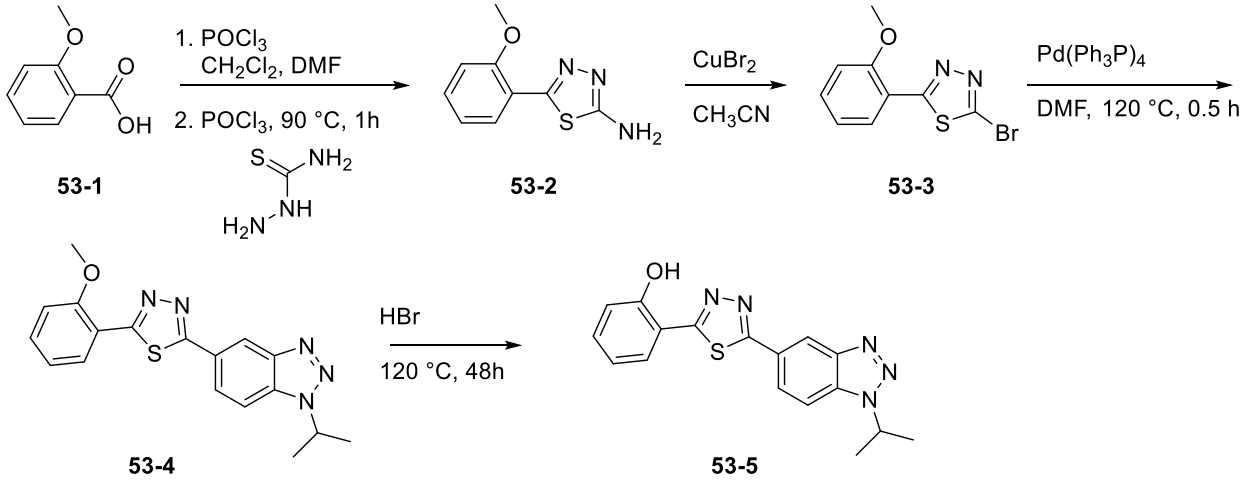
A una solución de **46-1** (1.0 g, 5.4 mmol) en HOAc (10 mL) se añadió H2SO4 (0.5 mL) y la reacción se calentó en PM durante 90 min a 120 °C. Se dejó enfriar durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se neutralizó y se extrajo con EtOAc. El disolvente se evaporó para brindar un sólido oscuro. La cromatografía en gel de sílice (10-50 % de acetona en hexano) brindó un residuo que se trituró con una pequeña cantidad de acetona y se recogió un sólido blanquecino por filtración para brindar el compuesto del título (**52-1**) (0.5 g, 45 %).

Síntesis de 52-3: 5-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol: a una mezcla de **52- 1** (50 mg, 0.25 mmol), **52-2** (51 mg, 0.25 mmol) se añadió AgSbF6 (86 0.25 mmol) y la mezcla

se calentó a 90 °C durante aproximadamente 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo con NaHCO3 y CH2Cl2. La capa orgánica se separó y se evaporó para brindar un aceite oscuro. El residuo se cromatografió (0 a 5 % de MeOH en CH2Cl2) para brindar un residuo que se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones apropiadas se combinaron y liofilizaron para brindar el compuesto del título como un sólido blanquecino. (7 mg, 10 %).

Procedimiento general M

Esquema 53



Síntesis de 5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina 53-2: a una solución de **53-1** (1.9 g, 10.0 mmol) en CH2Cl2 (50 mL) se añadió DMF (0.2 mL) seguido de la adición en porciones de cloruro de oxalilo (1.7 mL, 20.0 mmol) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Al residuo se añadió tiosemicarbacida (1.1 g, 15 mmol) seguido de POCl3 (2.8 mL, 30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de aproximadamente 45 min a 1 h, se inactivó el calor y se dejó enfriar durante la noche. Se inactivó con hielo y se complementó con K2CO3 y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO3 saturado y se secó sobre Na2SO4. Se filtró y se evaporó para brindar un residuo amarillo que se trituró con CH2Cl2 y se recogió el compuesto del título como un sólido beige (0.9 g, 43 %). Este material se utilizó directamente en el siguiente paso.

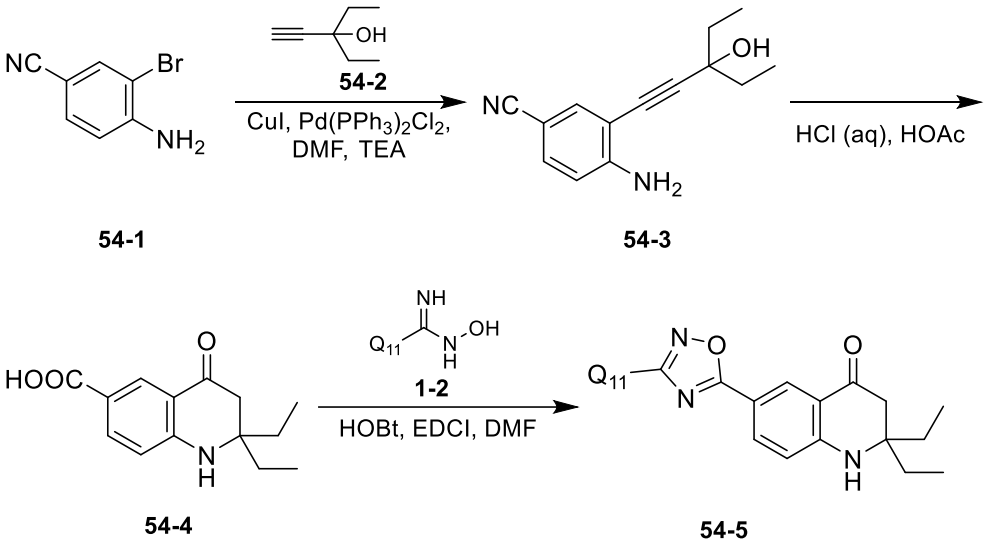
Síntesis de 2-bromo-5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol 53-3: una mezcla de t-Bu-nitrito (0.9 mL, 9.6 mmol) y CuBr2 (2.2 g, 9.6 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó durante 10 min y luego **se añadió 53-2** (0.9 g, 1.76 mmol) en 2 porciones. Se agitó ~ 1 h y luego se eliminó el solvente al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc, se lavó dos veces con 1 N HCl, luego con salmuera y se secó sobre Na2SO4. Se filtró y se evaporó para brindar el compuesto del título como un sólido amarillo anaranjado (1 g, 86 %).

Síntesis de 5-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol 53-4: se combinó **52-3** (95 mg, 0.25 mmol), **14-5** (45 mg, 0.3 mmol), K3PO4 (132 mg, 0.625 mmol) y Pd(Ph3P)4 (58 mg, 0.05 mmol) en una mezcla de DMF (4 mL) y agua (1 mL). Se calentó a 120 °C durante 30 min en MW. Se evaporó el disolvente para brindar un residuo que se cromatografió sobre sílice (0 a 30 % de EtOAc en hex). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporó el disolvente. Este residuo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para brindar el compuesto del título (30 mg, 20 %) como un sólido blanquecino.

Síntesis de 2-{3-[1-(propan-2-il)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il]-1,2,4-tiadiazol-5-il}fenol 53-5: 53-4 (40 mg, 0.11 mmol) se disolvió en HR y se calentó a 120 °C. Después de ~ 48 horas, el material de partida había desaparecido. Neutralizar con NaHCO3. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para brindar el compuesto del título (10 mg, 22 %). $[M+H]^+$:338.0

Procedimiento general N

Esquema 54



Síntesis de 54-3: 4-amino-3-(3-etil-3-hidroxipent-1-in-1- il)benzonitrilo

A una solución del compuesto **54-1** (1 g, 5.08 mmol, 1 *eq*.) en DMF (7 mL) y TEA (2.18 g, 21.55 mmol, 3 mL, 4.25 *eq*.) se añadió el compuesto**54-2** (683.15 mg, 6.09 mmol, 783.43 uL, 1.2 *eq*.), CuI (48.33 mg, 253.77 umol, 0.05 *eq*.) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (178.12 mg, 253.77 umol, 0.05 *eq*.) La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. TLC mostró que se formó un nuevo punto. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mLx2), se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (PE:EA = 5:1) para brindar el compuesto **3** (1 g, rendimiento: 86 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 2.95 (s, 1 H), 2.88 (s, 1 H),

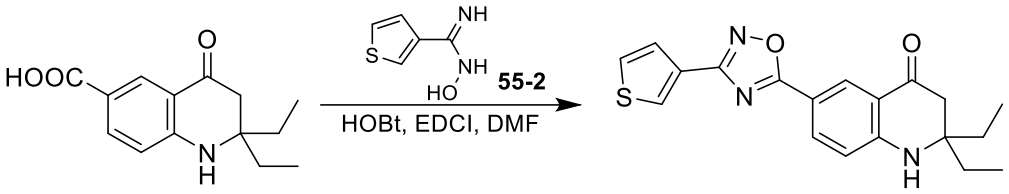
2.32 (s, 1 H), 1.85 - 1.70 (m, 4 H), 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 6 H).

Síntesis de 54-4: 2,2-dietil-4-oxo-1,3-dihidroquinolina-6- ácido carboxílico

Una mezcla del compuesto**54-3** (300 mg, 1.31 mmol) en solución concentrada de ácido clorhídrico (1 mL) y ácido acético (1 mL) se agitó a 115 °C durante 3 horas. La mezcla se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio 1 N a pH = 10, se lavó con EtOAc (20 mLx3), la fase acuosa se acidificó con solución de ácido clorhídrico 1 N a pH = 3, se filtró, la torta de filtrado se lavó con agua (10 mL), se secó al vacío para brindar el compuesto **54-4** (35 mg, rendimiento: 11 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.08 (br. s, 1 H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 2.0, 8.7 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.73 (s, 1 H), 1.36 - 1.19 (m, 4 H), 0.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 6 H).

Síntesis de 55-1: 2,2-dietil-6-[3-(tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,3-dihidroquinolin-4-ona

Esquema 55

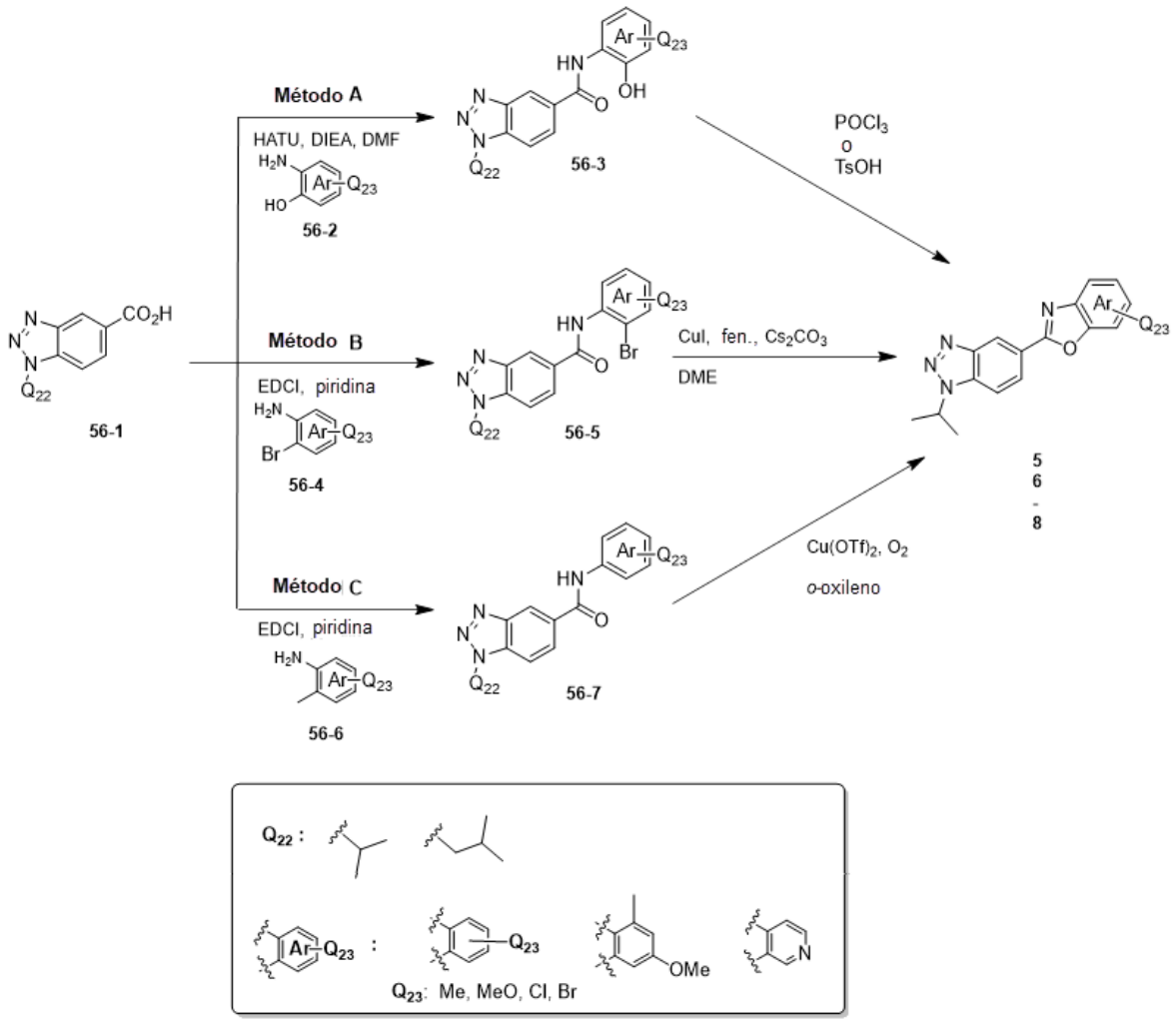


54-4 **55-1**

A una solución del compuesto **54-4** (100 mg, 404.39 umol, 1 *eq*.) en DMF (1 mL) se añadió HOBt (65.57 mg, 485.26 umol, 1.2 *eq*.) y EDCI (93.02 mg, 485.26 umol, 1.2 *eq*.) Después de agitar a 20 °C durante 30 min, se añadió el compuesto **55-2** (63.24 mg, 444.82 umol, 1.1 *eq*.) y se agitó durante otros 30 min. A continuación, la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se trituró con EA (20 mL), se filtró, se lavó con EA (10 mL), el residuo se purificó mediante *prep*-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150x25x10um; fase móvil: [agua (TFA al 0.1 %)-ACN] ;B %: 50 %-80 %, 13 min) para brindar **55-1** (45 mg, rendimiento: 29 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.36 - 8.27 (m, 2 H), 7.96 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, *J* = 3.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 2.59 (s, 2 H), 1.67 - 1.48 (m, 4 H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H).

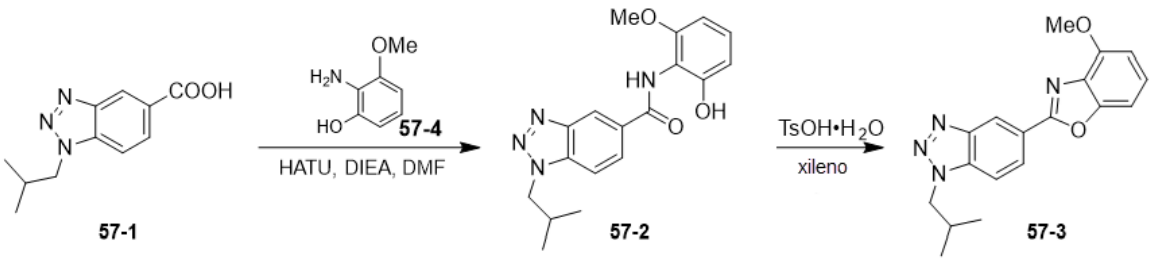
Procedimiento general O

Esquema 56



Síntesis de 57-3: 5-(4-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1-(2-metilpropilo)-1,2,3-benzotriazol

Esquema 57



Síntesis de 57-2: N-(2-hidroxi-6-metoxifenilo)-1-(2-metilpropilo)-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida

A una solución del compuesto **57-1** (100 mg, 487.30 umol, 1 *eq*.) en DMF (3 mL) se añadió HOBt (65.85 mg, 487.30 umol, 1 *eq*.) y EDCI (112.10 mg, 584.76 umol, 1.2 *eq*.) Después de la adición, la

mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 horas, luego se añadió el compuesto **57-4** (81.37 mg, 584.76 umol, 1.2 *eq.*), la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas más. LCMS mostró que el compuesto **57-1** se consumió y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (15 mL*2), se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para brindar el compuesto **57-2** (159 mg, crudo) como aceite marrón, que se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS: 327.2[M+1]

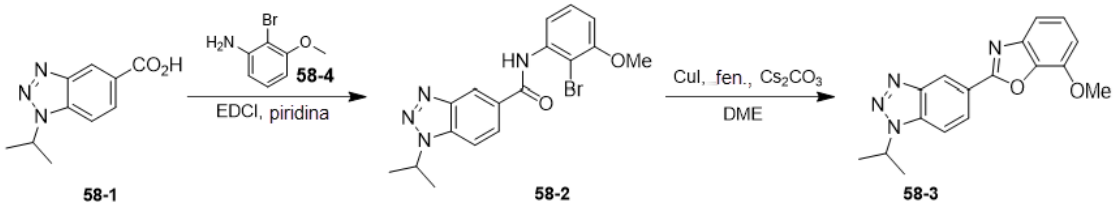
Síntesis de 57-3: 5-(4-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1-(2-metilpropilo)-1,2,3-benzotriazol

A una solución del compuesto **57-2** (159 mg, crudo) en xileno (10 mL) se añadió $TsOH{\cdot}H_2O$ (370.70 mg, 1.95 mmol, 4 *eq.*) Después de la adición, la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La LCMS mostró que el compuesto **57-2** se consumió, y se detectó un pico principal con la Ms deseada. La mezcla se concentró, se diluyó con solución saturada de bicarbonato sódico (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL*2), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante *prep*-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; fase móvil: [agua (0.1 % TFA)-ACN]; B %: 42 %-72 %, 10 min) para brindar **57-3** (53 mg, rendimiento: 35 %) como sólidos grises.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.95 (s, 1 H), 8.51 (dd, *J* = 1.1, 8.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.31 (m, 1 H), 7.28 - 7.27 (m, 1 H), 6.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 5.18 - 5.08 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H)

Síntesis de 58-3: 1-isopropil-5-(7-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1,2,3-benzotriazol

Esquema 58



Síntesis de 58-2: N-(2-bromo-3-metoxifenil)-1-isopropil-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida

Una mezcla del compuesto **58-1** (200 mg, 989.86 umol, 1 *eq.*), compuesto **58-1** (243.76 mg, 1.19 mmol, 1.2 *eq.*) y EDCI (284.64 mg, 1.48 mmol, 1.5 *eq.*) en piridina (3 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 N (20 mL*3), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante *prep*-TLC (PE:EA = 3:1) para brindar el compuesto **58-2** (150 mg, rendimiento: 38 %) como un aceite marrón. LCMS: 391.1 [M+1]

Síntesis de 58-3: 1-isopropil-5-(7-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-1,2,3-benzotriazol

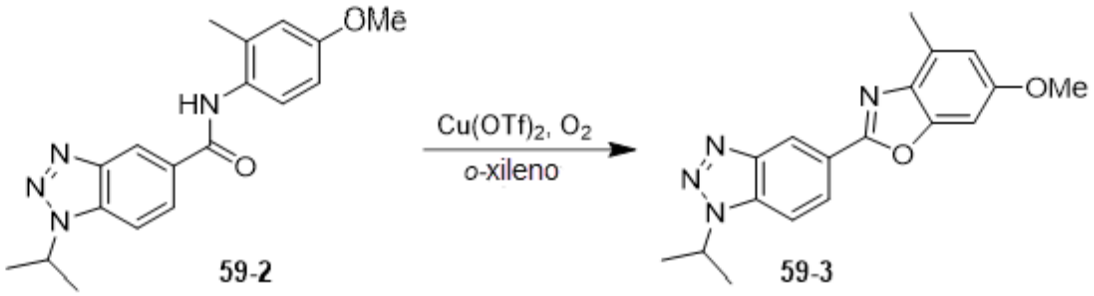
Una mezcla del compuesto **58-2** (50 mg, 128.45 umol, 1 *eq.*), 1,10-fenantrolina (2.31 mg, 12.85 umol, 0. 1*eq.*), Cs_2CO_3 (62.78 mg, 192.68 umol, 1.5 *eq.*) y CuI (1.22 mg, 6.42 umol, 0.05 *eq.*)

en DME (2 mL) se calentó a 85 °C y se agitó durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante *prep*-HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um;fase móvil: [agua(0.1 %TFA)-ACN];B %: 45 %-75 %,12 min) para brindar **58-3** (8 mg, rendimiento: 19 %) como sólido gris.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.76 (s, 1 H), 8.32 (dd, *J* = 1.3, 8.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.44 - 7.28 (m, 2 H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 5.29 (spt, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 1.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H).

Síntesis de 59-3: 1-isopropil-5-(6-metoxi-4-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-1,2,3-benzotriazol

Esquema 59



Síntesis de 59-3: 1-isopropil-5-(6-metoxi-4-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-1,2,3-benzotriazol

A una solución del compuesto **59-2 (1-isopropilo-N-(4-metoxi-2-metilfenilo)-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida) preparado según el procedimiento para preparar 58-2**, (50 mg, 154.14 umol, 1 *eq.*) en o-xileno (2 mL) se añadió $Cu(OTf)_2$ (11.12 mg, 30.83 umol, 0.2 *eq.*). La reacción se agitó a 130 °C en atmósfera de oxígeno durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL*3), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante *prep*-TLC (PE:EA = 4:1) para brindar **59-3** (1.1 mg, rendimiento: 2 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.80 (s, 1 H), 8.33 (dd, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.16 - 4.93 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H)

Ejemplo 2: actividad *in vitro* de los Compuestos

Se adquirieron células clonales estables de ovario de hámster chino K1 (CHO-K1) que expresan conjuntamente EA-β-arrestina2 y el receptor 1 de esfingosina-1-fosfato humano (NM_001400, S1P1) con una etiqueta de extremo C Prolink™, de DiscoverX Corporation (Cat #: 93-0207C2).

Cultivo de células y placas de análisis

Las estirpes celulares se cultivaron en AssayComplete™ Media 6 (DiscoverX Corporation, Cat#: 920018GF2) a 37 °C y 5 % de CO_2 en una incubadora con temperatura controlada y CO_2 humidificado. Para comenzar la siembra en placa del análisis, las células se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (CellGro, Cat#: 21-031-CV) y se extrajeron del matraz de cultivo mediante incubación (37 °C, 5 min) con CellStripper (Cellgro, Cat#: 25 -056-CI). Las células extraídas se resuspendieron hasta 250 000 células por mililitro en el reactivo AssayComplete™ Cell Plating 11 (DiscoverX Corporation, Cat#: 93-0563R11B) y se colocaron a 5000 células por pocillo en placas de 384 pocillos de color blanco-opaco (Greiner Bio-One Item #: 20-784080). Las células sembradas se incubaron durante la noche a 37 °C y 5 % de CO_2 en una incubadora con CO_2 humidificado y temperatura controlada.

Detección de la inhibición de la producción de AMPc

Las respuestas de proteína G promovidas por agonistas se determinaron midiendo los cambios en cAMP intracelular utilizando el kit HTRF® cAMP HiRange (CisBio, Cat#: 62AM6PEJ) basado en la tecnología de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Se eliminó el reactivo AssayComplete™ Cell Plating 11 y se reemplazó con Ham's F-12 (CellGro, Cat#: 10-080-CM) que contenía isobutil-metil-xantina (IBMX; 500 µM; Tocris Bioscience, Cat#: 2845) y NKH -477 (1.5 µM; Tocris Bioscience, Cat#: 1603) junto con el compuesto de prueba o de referencia en las concentraciones deseadas. Después de una incubación de 30 minutos a 37 °C y 5 % de CO_2 en una incubadora humidificada con CO_2 y temperatura controlada, se añadieron los componentes del kit cAMP HiRange según las instrucciones del fabricante. Tras una hora de incubación a temperatura ambiente, las placas se analizaron mediante un lector de microplacas BMG PheraStar. Las respuestas se midieron como la relación entre la emisión de fluorescencia a 665 nm y la emisión de fluorescencia a 620 nm.

Análisis de reclutamiento de β-arrestina2

El reclutamiento de β-arrestina2 promovido por agonistas al receptor de esfingosina-1-fosfato 1 se determinó usando el kit de detección de β-arrestina PathHunter® (DiscoverX Corporation, Cat#: 93-0001). En este sistema, la β-arrestina2 se fusiona con un mutante por deleción N-terminal de la β-galactosidasa (denominado aceptor de enzimas o EA) y el extremo C del GPCR de interés se fusiona con un fragmento 15 más pequeño (42 aminoácidos) y débilmente complementario denominado ProLink™. En las células que expresan de forma estable estas proteínas de fusión, la estimulación con un agonista afín da como resultado la interacción de β-arrestin2 y el GPCR marcado con Prolink™. Esto permite la complementación de los dos fragmentos de β-galactosidasa y da como resultado la formación de una enzima funcional con actividad de β-galactosidasa. Se eliminó el reactivo AssayComplete™ Cell Plating 11 y se sustituyó por F-12 de Ham que contenía

IBMX (500 μM), y NKH-477 (1.5 μM) junto con los compuestos de prueba o de referencia a las concentraciones deseadas. Tras una incubación de 60 minutos a 37 °C y 5 % de CO_2 en una incubadora humidificada con CO_2 y temperatura controlada, se añadieron los componentes del kit de detección de β-arrestina PathHunter® según las instrucciones del fabricante. Tras una hora de incubación a temperatura ambiente, las placas se analizaron con un lector de microplacas BMG PheraStar.

Tabla de actividades

Los compuestos, como se indica en este documento, fueron capaces de modular las actividades (inhibición de la producción de AMPc y reclutamiento de β-arrestina2) del receptor de esfingosina-1-fosfato 1, como se indica aquí. Las siguientes tablas incluyen la eficacia del compuesto normalizado a la eficacia máxima de un compuesto de referencia, denominado "SPAN". Estos valores se normalizan a fingolimod, un agonista conocido del receptor de esfingosina-1-fosfato 1. Las tablas también incluyen valores de potencia (pCE50) para modular actividades individuales mediadas por receptores (inhibición de la producción de AMPc y reclutamiento de β-arrestina2). Este valor representa la concentración estimada para promover la mitad de la eficacia máxima (o SPAN) observada para cada compuesto.

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
1	<6.5	<75	<5	<75
2	<6.5	>75	>5	<75
3	>6.5	>75	>5	>75
4	<6.5	<75	<5	<75
5	<6.5	<75	<5	<75
6	<6.5	<75	<5	<75
7	<6.5	>75	<5	>75
8	<6.5	<75	<5	<75
9	<6.5	<75	<5	<75
10	<6.5	<75	<5	<75
11	<6.5	<75	<5	<75
12	<6.5	<75	<5	<75
13	>6.5	<75	>5	<75
14	>6.5	<75	>5	<75
15	<6.5	>75	<5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
16	<6.5	<75	>5	>75
17	>6.5	>75	>5	>75
18	<6.5	<75	<5	<75
19	<6.5	<75	>5	<75
20	>6.5	>75	>5	>75
21	<6.5	>75	<5	>75
22	>6.5	>75	>5	>75
23	<6.5	<75	<5	<75
24	<6.5	>75	<5	<75
25	<6.5	<75	<5	<75
26	>6.5	>75	>5	>75
26	>6.5	>75	>5	<75
27	<6.5	>75	>5	<75
28	<6.5	>75	<5	>75
29	<6.5	<75	<5	<75
30	<6.5	<75	<5	<75
31	>6.5	>75	>5	>75
32	>6.5	>75	>5	<75
33	>6.5	>75	>5	>75
34	<6.5	>75	>5	<75
35	<6.5	>75	<5	>75
36	<6.5	<75	<5	<75
37	<6.5	<75	<5	<75
38	<6.5	<75	<5	>75
39	<6.5	<75	<5	<75
40	>6.5	>75	>5	>75
41	<6.5	<75	<5	<75
41	<6.5	<75	<5	<75
42	<6.5	>75	<5	>75
43	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
44	<6.5	<75	<5	<75
45	<6.5	<75	<5	<75
46	>6.5	>75	>5	>75
47	<6.5	<75	<5	<75
48	<6.5	<75	<5	<75
49	<6.5	<75	<5	<75
50	<6.5	<75	<5	<75
51	<6.5	<75	<5	<75
52	<6.5	<75	<5	<75
53	<6.5	<75	<5	<75
54	<6.5	<75	<5	>75
55	>6.5	>75	>5	>75
56	<6.5	<75	<5	<75
57	<6.5	<75	<5	<75
58	<6.5	<75	<5	<75
59	>6.5	>75	>5	>75
60	<6.5	<75	<5	<75
61	>6.5	>75	>5	>75
62	<6.5	>75	<5	>75
63	>6.5	<75	<5	<75
64	>6.5	>75	<5	>75
65	<6.5	<75	<5	<75
66	>6.5	>75	>5	>75
67	<6.5	>75	>5	<75
68	<6.5	<75	<5	<75
69	<6.5	<75	>5	<75
70	>6.5	<75	>5	<75
71	<6.5	>75	<5	<75
72	>6.5	>75	>5	>75
73	<6.5	<75	>5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
74	<6.5	<75	<5	<75
75	>6.5	<75	>5	>75
76	<6.5	<75	<5	<75
77	<6.5	<75	<5	<75
78	<6.5	<75	<5	<75
79	>6.5	>75	>5	>75
80	>6.5	<75	<5	<75
81	<6.5	>75	<5	<75
82	<6.5	<75	<5	<75
83	>6.5	>75	>5	>75
84	<6.5	<75	>5	>75
85	<6.5	<75	<5	<75
86	<6.5	<75	<5	>75
87	<6.5	<75	<5	<75
88	<6.5	<75	<5	<75
89	<6.5	<75	<5	<75
90	<6.5	>75	>5	>75
91	<6.5	<75	<5	<75
92	<6.5	<75	<5	<75
93	<6.5	<75	<5	>75
94	<6.5	>75	<5	>75
95	<6.5	<75	<5	<75
96	>6.5	>75	>5	>75
97	<6.5	<75	<5	<75
98	<6.5	>75	>5	>75
99	>6.5	>75	>5	>75
100	<6.5	<75	<5	<75
101	>6.5	>75	>5	>75
102	<6.5	<75	<5	<75
103	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
103	>6.5	>75	>5	>75
103	>6.5	>75	>5	>75
104	>6.5	>75	<5	>75
105	<6.5	<75	<5	<75
106	>6.5	>75	>5	>75
107	>6.5	>75	>5	>75
108	>6.5	<75	<5	<75
109	<6.5	<75	>5	<75
110	<6.5	<75	<5	<75
111	<6.5	>75	<5	>75
112	>6.5	>75	>5	>75
113	<6.5	<75	<5	<75
114	<6.5	<75	<5	<75
115	>6.5	>75	>5	>75
116	<6.5	<75	<5	<75
117	<6.5	<75	<5	<75
118	<6.5	<75	<5	<75
119	<6.5	<75	<5	<75
120	>6.5	>75	>5	>75
121	<6.5	<75	<5	<75
122	<6.5	<75	<5	<75
123	>6.5	>75	>5	>75
124	<6.5	<75	<5	<75
125	<6.5	<75	<5	<75
126	<6.5	<75	<5	<75
127	<6.5	<75	<5	<75
128	<6.5	<75	<5	<75
129	<6.5	<75	<5	<75
130	<6.5	<75	<5	<75
131	<6.5	<75	<5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
132	>6.5	>75	>5	>75
133	<6.5	<75	<5	<75
134	<6.5	<75	<5	<75
135	<6.5	<75	<5	<75
136	<6.5	<75	<5	<75
137	>6.5	>75	<5	>75
138	>6.5	>75	>5	>75
139	>6.5	>75	>5	>75
140	>6.5	>75	>5	>75
141	>6.5	>75	>5	>75
142	>6.5	>75	>5	>75
143	<6.5	<75	<5	<75
144	<6.5	>75	>5	<75
145	>6.5	>75	>5	<75
146	>6.5	>75	>5	<75
147	>6.5	>75	>5	>75
148	<6.5	<75	<5	<75
149	>6.5	>75	>5	>75
150	>6.5	>75	>5	>75
151	<6.5	>75	<5	>75
152	<6.5	>75	>5	>75
153	<6.5	>75	>5	<75
154	<6.5	<75	<5	<75
155	<6.5	<75	<5	<75
156	>6.5	>75	>5	>75
157	<6.5	<75	<5	<75
158	<6.5	<75	<5	<75
159	<6.5	<75	<5	<75
160	<6.5	<75	<5	<75
161	<6.5	<75	<5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
162	<6.5	>75	>5	>75
163	>6.5	>75	>5	>75
164	<6.5	<75	<5	<75
165	<6.5	>75	<5	>75
166	<6.5	<75	<5	>75
167	<6.5	<75	<5	<75
168	<6.5	<75	<5	<75
169	>6.5	>75	>5	>75
170	<6.5	<75	<5	<75
171	>6.5	>75	>5	>75
172	<6.5	<75	<5	<75
173	>6.5	>75	>5	>75
174	>6.5	>75	<5	>75
175	>6.5	>75	>5	>75
176	<6.5	>75	<5	<75
177	>6.5	>75	>5	>75
178	<6.5	>75	>5	<75
179	>6.5	>75	>5	>75
180	<6.5	>75	<5	>75
181	<6.5	>75	<5	>75
182	>6.5	>75	>5	<75
183	>6.5	>75	>5	>75
184	<6.5	>75	<5	<75
185	>6.5	>75	>5	>75
186	<6.5	<75	<5	<75
187	<6.5	<75	<5	>75
188	<6.5	<75	<5	<75
189	>6.5	>75	>5	>75
190	<6.5	<75	<5	<75
192	<6.5	<75	<5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
193	<6.5	<75	<5	<75
194	<6.5	<75	<5	<75
195	<6.5	<75	<5	<75
196	<6.5	<75	<5	<75
197	<6.5	<75	<5	<75
198	>6.5	>75	>5	<75
199	<6.5	<75	<5	<75
200	<6.5	<75	<5	<75
201	<6.5	<75	<5	>75
202	<6.5	<75	<5	<75
203	<6.5	<75	<5	>75
204	<6.5	>75	>5	>75
205	<6.5	>75	<5	<75
206	<6.5	>75	<5	<75
207	>6.5	>75	>5	>75
208	>6.5	>75	>5	>75
209	>6.5	>75	>5	>75
210	>6.5	>75	>5	>75
211	<6.5	<75	>5	>75
212	>6.5	>75	>5	<75
213	<6.5	>75	<5	>75
214	<6.5	<75	<5	<75
215	<6.5	<75	<5	<75
216	<6.5	<75	<5	<75
217	<6.5	<75	<5	<75
218	<6.5	>75	<5	>75
219	>6.5	<75	>5	>75
220	<6.5	<75	<5	<75
221	>6.5	>75	>5	>75
222	<6.5	>75	>5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
223	<6.5	<75	<5	<75
224	>6.5	>75	>5	>75
225	<6.5	>75	>5	<75
226	<6.5	>75	<5	>75
227	>6.5	<75	<5	>75
228	<6.5	<75	<5	<75
229	<6.5	<75	>5	<75
230	<6.5	<75	<5	<75
231	<6.5	<75	<5	<75
232	<6.5	<75	<5	<75
233	<6.5	<75	<5	<75
234	<6.5	<75	<5	<75
235	<6.5	<75	<5	<75
236	<6.5	<75	<5	>75
237	<6.5	<75	<5	<75
238	<6.5	<75	<5	<75
239	<6.5	<75	<5	<75
240	<6.5	>75	<5	>75
241	<6.5	>75	<5	>75
242	<6.5	<75	<5	<75
243	<6.5	>75	<5	>75
244	>6.5	>75	>5	>75
245	<6.5	>75	>5	>75
246	>6.5	>75	>5	>75
247	<6.5	<75	<5	<75
248	<6.5	<75	<5	<75
249	<6.5	>75	<5	<75
250	<6.5	<75	<5	<75
251	<6.5	<75	<5	<75
252	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
253	>6.5	>75	>5	>75
254	>6.5	<75	<5	<75
255	<6.5	<75	<5	<75
256	>6.5	>75	>5	>75
257	<6.5	>75	<5	<75
258	<6.5	<75	<5	<75
259	>6.5	>75	>5	<75
260	<6.5	>75	<5	>75
261	<6.5	>75	>5	<75
262	>6.5	>75	>5	>75
263	>6.5	>75	>5	>75
264	<6.5	<75	<5	<75
265	>6.5	>75	>5	<75
266	<6.5	>75	>5	>75
267	>6.5	<75	>5	<75
268	>6.5	>75	>5	>75
269	<6.5	<75	<5	<75
270	<6.5	<75	<5	<75
271	<6.5	<75	<5	<75
272	<6.5	<75	<5	<75
273	<6.5	<75	<5	<75
274	<6.5	>75	>5	<75
275	<6.5	<75	<5	<75
276	>6.5	>75	>5	>75
277	>6.5	>75	>5	>75
278	<6.5	<75	<5	<75
279	<6.5	>75	<5	>75
280	<6.5	<75	<5	<75
281	<6.5	<75	<5	<75
282	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
283	<6.5	<75	<5	<75
284	<6.5	<75	<5	<75
285	<6.5	<75	<5	<75
286	>6.5	>75	>5	>75
287	>6.5	>75	>5	>75
288	<6.5	<75	<5	<75
289	<6.5	<75	<5	<75
290	<6.5	<75	<5	<75
291	<6.5	<75	<5	<75
292	<6.5	<75	<5	<75
293	>6.5	>75	>5	>75
294	<6.5	<75	<5	>75
295	<6.5	>75	<5	<75
296	<6.5	<75	<5	<75
297	<6.5	>75	<5	>75
298	<6.5	>75	>5	<75
299	<6.5	<75	<5	>75
300	<6.5	>75	<5	>75
301	<6.5	<75	<5	<75
302	>6.5	>75	>5	>75
303	<6.5	>75	<5	>75
304	>6.5	<75	>5	>75
305	<6.5	>75	<5	<75
306	>6.5	>75	>5	<75
307	>6.5	>75	>5	>75
308	<6.5	<75	<5	<75
309	<6.5	>75	<5	>75
310	>6.5	>75	>5	>75
311	<6.5	>75	<5	>75
312	<6.5	>75	<5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
313	>6.5	>75	<5	>75
314	<6.5	<75	<5	<75
315	>6.5	>75	>5	<75
316	>6.5	>75	<5	<75
320	>6.5	>75	>5	>75
321	<6.5	>75	>5	<75
322	>6.5	>75	>5	>75
323	<6.5	>75	<5	>75
324	<6.5	<75	<5	<75
325	<6.5	<75	<5	<75
326	<6.5	>75	>5	>75
327	<6.5	<75	>5	>75
328	<6.5	>75	>5	>75
329	>6.5	>75	>5	>75
330	>6.5	>75	>5	>75
331	>6.5	>75	>5	>75
332	>6.5	>75	>5	>75
333	>6.5	>75	<5	>75
334	<6.5	>75	<5	>75
335	<6.5	<75	<5	<75
336	>6.5	>75	>5	<75
337	>6.5	>75	>5	>75
338	<6.5	>75	<5	>75
339	<6.5	<75	<5	<75
340	<6.5	<75	<5	<75
341	<6.5	<75	<5	<75
342	<6.5	<75	<5	<75
343	>6.5	>75	>5	>75
344	>6.5	>75	>5	>75
345	<6.5	<75	<5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
346	>6.5	>75	>5	>75
347	>6.5	>75	>5	>75
348	>6.5	>75	>5	>75
349	>6.5	<75	<5	<75
350	<6.5	<75	<5	<75
351	>6.5	>75	>5	>75
352	>6.5	>75	>5	>75
353	>6.5	>75	>5	>75
354	>6.5	>75	>5	>75
355	>6.5	>75	>5	>75
356	>6.5	>75	>5	>75
357	>6.5	>75	>5	>75
358	>6.5	>75	>5	>75
359	>6.5	>75	>5	>75
360	<6.5	<75	<5	<75
361	<6.5	<75	<5	<75
362	<6.5	<75	<5	<75
363	<6.5	<75	<5	<75
364	<6.5	>75	<5	<75
365	<6.5	>75	>5	<75
366	<6.5	<75	<5	<75
367	<6.5	<75	<5	<75
368	<6.5	<75	<5	<75
369	<6.5	<75	<5	<75
370	>6.5	>75	>5	>75
371	<6.5	<75	<5	<75
372	>6.5	>75	>5	>75
373	<6.5	>75	<5	>75
374	<6.5	<75	<5	<75
375	>6.5	>75	>5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
376	<6.5	<75	<5	<75
377	<6.5	<75	<5	<75
378	<6.5	<75	<5	<75
379	<6.5	<75	<5	<75
380	<6.5	<75	<5	<75
381	<6.5	<75	>5	<75
382	>6.5	>75	>5	>75
383	>6.5	>75	>5	>75
384	<6.5	>75	<5	<75
385	<6.5	<75	<5	>75
386	<6.5	>75	<5	<75
387	<6.5	>75	>5	>75
388	>6.5	>75	>5	>75
389	>6.5	>75	>5	>75
390	>6.5	>75	>5	<75
391	>6.5	>75	>5	>75
392	<6.5	<75	<5	<75
393	<6.5	<75	<5	<75
394	<6.5	<75	>5	<75
395	>6.5	<75	>5	>75
396	<6.5	<75	<5	>75
397	<6.5	<75	<5	>75
398	>6.5	>75	>5	>75
399	>6.5	>75	>5	<75
400	<6.5	<75	<5	<75
401	<6.5	<75	<5	<75
402	>6.5	<75	<5	<75
403	<6.5	<75	<5	<75
404	<6.5	>75	<5	<75
405	<6.5	<75	<5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
406	>6.5	>75	>5	>75
407	<6.5	>75	<5	<75
408	<6.5	>75	<5	<75
409	<6.5	>75	<5	<75
410	<6.5	<75	<5	<75
411	<6.5	<75	<5	<75
412	<6.5	>75	<5	<75
413	>6.5	<75	>5	>75
414	>6.5	<75	<5	>75
415	>6.5	<75	<5	>75
416	>6.5	>75	>5	>75
417	>6.5	>75	>5	>75
418	>6.5	>75	>5	>75
419	>6.5	>75	>5	<75
420	>6.5	>75	<5	>75
421	<6.5	>75	<5	<75
422	>6.5	>75	>5	>75
423	>6.5	>75	>5	>75
424	>6.5	>75	<5	>75
425	>6.5	>75	>5	>75
426	>6.5	>75	<5	>75
427	<6.5	>75	<5	>75
428	<6.5	>75	<5	>75
429	<6.5	>75	<5	>75
430	<6.5	>75	<5	>75
431	<6.5	>75	<5	>75
432	>6.5	>75	>5	>75
433	>6.5	>75	>5	>75
434	<6.5	<75	<5	>75
435	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
436	>6.5	>75	<5	>75
437	>6.5	>75	>5	<75
438	>6.5	>75	>5	>75
439	<6.5	>75	<5	>75
440	>6.5	>75	>5	>75
441	>6.5	>75	>5	>75
442	>6.5	>75	>5	>75
443	>6.5	>75	>5	<75
444	<6.5	<75	>5	<75
445	>6.5	>75	>5	>75
446	<6.5	<75	<5	<75
447	>6.5	>75	>5	<75
448	<6.5	>75	<5	<75
449	<6.5	>75	<5	>75
450	>6.5	>75	>5	>75
451	>6.5	<75	>5	<75
452	<6.5	>75	>5	<75
453	>6.5	>75	>5	<75
454	>6.5	>75	>5	>75
455	>6.5	>75	>5	>75
456	>6.5	>75	<5	>75
457	>6.5	>75	<5	>75
458	<6.5	<75	<5	<75
459	<6.5	>75	<5	>75
460	<6.5	>75	<5	>75
461	<6.5	>75	<5	>75
462	>6.5	>75	<5	>75
463	>6.5	>75	>5	>75
464	>6.5	<75	<5	<75
465	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
466	<6.5	>75	<5	>75
467	>6.5	>75	>5	>75
468	>6.5	>75	>5	>75
469	>6.5	>75	>5	>75
470	<6.5	>75	<5	>75
471	>6.5	>75	>5	>75
472	>6.5	>75	>5	>75
473	>6.5	>75	>5	>75
474	<6.5	>75	<5	>75
475	>6.5	>75	>5	<75
476	>6.5	>75	>5	<75
477	>6.5	>75	>5	<75
478	<6.5	<75	<5	<75
479	<6.5	<75	<5	<75
480	<6.5	>75	<5	<75
481	<6.5	>75	>5	<75
482	<6.5	<75	<5	>75
483	<6.5	>75	<5	<75
484	>6.5	>75	>5	>75
485	>6.5	>75	<5	>75
486	>6.5	<75	<5	>75
487	<6.5	>75	>5	>75
488	>6.5	<75	>5	>75
489	>6.5	>75	>5	>75
490	>6.5	>75	>5	>75
491	>6.5	>75	>5	>75
492	<6.5	>75	<5	>75
493	<6.5	>75	<5	>75
494	<6.5	<75	>5	<75
495	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
496	>6.5	>75	>5	>75
497	>6.5	>75	>5	>75
498	>6.5	>75	<5	<75
499	>6.5	>75	>5	>75
500	<6.5	<75	<5	<75
501	<6.5	<75	<5	>75
502	>6.5	>75	>5	>75
503	<6.5	>75	<5	>75
504	<6.5	>75	<5	<75
505	<6.5	<75	<5	>75
506	>6.5	<75	>5	<75
507	>6.5	<75	<5	<75
508	<6.5	>75	<5	<75
509	<6.5	<75	<5	>75
510	>6.5	<75	>5	>75
511	>6.5	<75	>5	>75
512	>6.5	>75	>5	<75
513	>6.5	>75	>5	>75
514	>6.5	>75	>5	<75
515	>6.5	>75	>5	>75
516	<6.5	<75	>5	<75
517	<6.5	<75	>5	<75
518	<6.5	>75	<5	<75
519	>6.5	>75	>5	>75
520	>6.5	>75	>5	>75
521	<6.5	<75	<5	<75
522	<6.5	>75	<5	>75
523	<6.5	>75	<5	>75
524	>6.5	>75	>5	<75
525	<6.5	>75	<5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
526	<6.5	>75	<5	>75
527	<6.5	>75	<5	>75
528	<6.5	>75	<5	<75
529	<6.5	>75	>5	<75
530	<6.5	>75	<5	>75
531	>6.5	>75	>5	>75
532	>6.5	>75	>5	<75
533	<6.5	<75	<5	<75
534	<6.5	<75	<5	<75
535	<6.5	<75	>5	<75
536	<6.5	<75	>5	<75
537	>6.5	>75	>5	<75
538	>6.5	<75	>5	<75
539	>6.5	<75	>5	<75
540	<6.5	<75	<5	<75
541	<6.5	<75	<5	<75
542	<6.5	<75	>5	<75
543	>6.5	<75	<5	<75
544	<6.5	<75	>5	<75
545	>6.5	>75	>5	>75
546	<6.5	<75	<5	<75
547	>6.5	>75	>5	>75
548	<6.5	<75	<5	<75
549	>6.5	>75	>5	>75
550	<6.5	>75	>5	<75
551	>6.5	>75	>5	<75
552	<6.5	<75	<5	<75
553	<6.5	>75	>5	<75
554	>6.5	>75	>5	>75
555	>6.5	<75	>5	<75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
556	>6.5	>75	>5	<75
557	<6.5	>75	>5	<75
558	>6.5	>75	>5	>75
559	>6.5	>75	>5	>75
560	>6.5	>75	>5	>75
561	>6.5	>75	>5	<75
562	>6.5	>75	>5	>75
563	>6.5	>75	>5	<75
564	>6.5	>75	>5	>75
565	>6.5	>75	>5	>75
566	<6.5	<75	<5	<75
567	<6.5	>75	<5	<75
568	>6.5	>75	>5	>75
569	<6.5	>75	<5	<75
570	<6.5	<75	<5	<75
571	>6.5	>75	>5	<75
572	<6.5	<75	<5	>75
573	<6.5	<75	<5	<75
574	<6.5	>75	<5	>75
575	>6.5	>75	>5	>75
576	>6.5	>75	>5	<75
577	<6.5	<75	>5	<75
578	<6.5	>75	<5	<75
579	>6.5	>75	>5	>75
580	>6.5	>75	>5	>75
581	<6.5	>75	<5	<75
582	<6.5	>75	<5	<75
583	<6.5	<75	<5	<75
584	>6.5	>75	>5	>75
585	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	**hS1P1 cAMP pCE_{50}**	**hS1P1 cAMP SPAN**	**hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}**	**hS1P1 B-arrestina2 SPAN**
586	>6.5	>75	>5	>75
587	<6.5	<75	<5	<75
588	<6.5	<75	<5	<75
589	<6.5	<75	<5	>75
590	<6.5	<75	<5	<75
591	>6.5	<75	>5	>75
592	<6.5	<75	<5	>75
593	>6.5	>75	>5	>75
594	>6.5	>75	>5	>75
595	>6.5	>75	>5	>75
596	>6.5	<75	>5	>75
597	>6.5	>75	>5	>75
598	>6.5	>75	>5	>75
599	>6.5	<75	>5	>75
600	>6.5	>75	>5	>75
601	<6.5	>75	>5	<75
602	<6.5	<75	<5	>75
603	>6.5	>75	>5	>75
604	>6.5	>75	>5	>75
605	>6.5	>75	>5	>75
606	>6.5	>75	>5	>75
607	>6.5	>75	>5	>75
608	>6.5	>75	>5	>75
609	>6.5	<75	<5	<75
610	<6.5	<75	<5	>75
611	>6.5	<75	>5	<75
612	>6.5	<75	>5	>75
613	<6.5	<75	<5	<75
614	<6.5	>75	<5	<75
615	>6.5	>75	>5	>75

Número del compuesto	hS1P1 cAMP pCE_{50}	hS1P1 cAMP SPAN	hS1P1 B-arrestina2 pCE_{50}	hS1P1 B-arrestina2 SPAN
616	>6.5	>75	>5	>75
617	<6.5	<75	<5	>75
618	<6.5	<75	>5	<75
619	>6.5	>75	>5	>75
620	>6.5	<75	>5	>75
621	<6.5	>75	<5	>75
622	>6.5	>75	<5	<75
623	<6.5	>75	<5	>75
624	<6.5	<75	<5	>75
625	<6.5	<75	<5	<75
626	<6.5	<75	<5	<75
627	<6.5	>75	<5	>75
628	>6.5	>75	>5	<75
629	<6.5	>75	<5	<75
630	<6.5	<75	<5	<75
633	<6.5	<75	<5	<75
634	<6.5	<75	<5	<75
635	>6.5	<75	>5	<75
636	>6.5	>75	>5	>75
637	>6.5	>75	>5	>75
638	>6.5	<75	<5	<75
639	<6.5	<75	<5	>75
640	<6.5	>75	<5	<75
641	<6.5	<75	<5	<75
642	<6.5	<75	<5	<75
643	<6.5	>75	<5	<75
644	<6.5	>75	<5	>75
645	<6.5	>75	<5	<75
646	<6.5	<75	<5	>75
647	>6.5	>75	>5	>75

Ejemplo 3: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las

convulsiones inducidas en un modelo de convulsiones psicomotoras de 6 Hz y 44 mA, ratón

Se prueba la eficacia de los compuestos en un modelo de convulsiones psicomotoras de 6 Hz y 44 mA, ratón. En el modelo de 6 Hz, el modelo de 6 Hz 44 mA evalúa la capacidad de un compuesto para prevenir las convulsiones inducidas por la estimulación corneal de 6 Hz a la intensidad de corriente de 44 mA. Se cree que estas convulsiones modelan las convulsiones parciales observadas en humanos. La prueba de 6 Hz emplea un enfoque idéntico al descrito para la prueba MES. Los ratones son sometidos con una corriente de 44 mA (2 veces el CC97) durante 3 segundos administrada a través de electrodos corneales para provocar una convulsión psicomotriz (1). Por lo general, la crisis epiléptica se caracteriza por un aturdimiento momentáneo inicial seguido inmediatamente por clonus de la mandíbula, clonus de las extremidades anteriores, espasmos de las vibrisas y cola de Straub que duran al menos 1 segundo. Los animales que no muestran este comportamiento se consideran "protegidos".

El cribado cualitativo inicial de la actividad anticonvulsiva en el modelo de convulsiones de 6 Hz se realiza con N = 4 ratones macho CF-1/dosis/punto de tiempo. Las dosis predeterminadas y los puntos de tiempo son 0.1, 1, 10 mg/kg s.c. a las 0.5 y 2 horas después de la administración. Las dosis y/o los puntos de tiempo se ajustan si están respaldados por otros datos de prueba. La cuantificación de la DE50 se realiza en el momento del efecto máximo (TPE). Para determinar el TPE, los ratones se tratan con el compuesto en investigación a las 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 horas, o según los puntos de tiempo de estudios anteriores. Se prueban grupos de N = 8 ratones con varias dosis del compuesto en investigación hasta que se puedan establecer claramente al menos dos puntos entre los límites del 100 % de protección o toxicidad y el 0 % de protección (es decir, al menos 4 dosis de prueba). Los datos para cada condición se presentan como N/F, en donde N = cantidad de animales protegidos y F = número de animales analizados. El DE50, el intervalo de confianza del 95 %, la pendiente de la línea de regresión y el SEM de la pendiente se calculan mediante el análisis Probit.

Ejemplo 4: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las convulsiones inducidas en el modelo de convulsiones de metrazol subcutáneo y el modelo de umbral de convulsiones de metrazol intravenoso, ratón.

Se prueba la eficacia de los compuestos en el modelo de convulsiones de metrazol subcutáneo y el modelo de umbral de convulsiones de metrazol intravenoso, ratón.

Prueba subcutánea de umbral de convulsiones de metrazol (s.c. MET)

El análisis MET s.c. detecta la capacidad de un compuesto de prueba para elevar el umbral de convulsiones inducidas por quimioconvulsivos de un animal y así protegerlo de exhibir una crisis epiléptica clónica en el prosencéfalo. Una dosis de Metrazol de 85 mg/kg para ratones y 56.4 mg/kg para ratas inyectada en un pliegue suelto de piel en la línea media del cuello. Los animales se

colocan en jaulas de aislamiento para minimizar el estrés y se observan durante los siguientes 30 min para detectar la presencia o ausencia de convulsiones. Se toma como punto final un episodio de espasmos clónicos, de aproximadamente 3 a 5 segundos, de las extremidades delanteras y/o traseras, mandíbulas o vibrisas. Se consideran protegidos los animales que no muestren clonus de las extremidades delanteras y/o traseras, que muerdan las mandíbulas o que las vibrisas se contraigan.

Se realiza una de pantalla cualitativa inicial para la actividad anticonvulsiva en el análisis MET s.c. con N = 4 ratones macho CF-1/dosis/punto de tiempo. Las dosis y los puntos de tiempo por defecto son 1, 2.5, 5, 7.5, 10 mg/kg s.c. a las 0.5 y 2 horas después de la administración. Las dosis y/o los puntos de tiempo se ajustan si están respaldados por otros datos de prueba. La cuantificación de la DE50 se realiza en el momento del efecto máximo (TPE). Para determinar el TPE, los ratones son tratados con el compuesto en investigación a las 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 horas, o según los puntos de tiempo de estudios anteriores. Se prueban grupos de N = 8 ratones con varias dosis del compuesto en investigación hasta que se puedan establecer claramente al menos dos puntos entre los límites del 100 % de protección o toxicidad y el 0 % de protección (es decir, al menos 4 dosis de prueba). Los datos para cada condición se presentan como N/F, en donde N = cantidad de animales protegidos y F = número de animales analizados. El DE50, el intervalo de confianza del 95 %, la pendiente de la línea de regresión y el SEM de la pendiente se calculan mediante el análisis Probit.

Prueba de umbral de convulsiones de metrazol intravenoso (i.v. MET)

Esta prueba no se realiza de forma habitual, pero es útil para evaluar los efectos de un compuesto en investigación sobre MET. Es decir, si un compuesto aumenta o disminuye el umbral en donde MET puede inducir una crisis epiléptica. La infusión i.v. cronometrada de MET a ratones se utiliza como prueba quimioconvulsiva para diferenciar los compuestos que reducen el umbral convulsivo y, como tales, pueden ser proconvulsivos, de aquellos compuestos que elevan el umbral convulsivo y, por lo tanto, son anticonvulsivos. A los ratones macho CF1 (n=10 por nivel de dosis) se les inyecta el vehículo o una de las dos dosis (DE50 y TD50; i.p.) del compuesto de prueba previamente determinado como eficaz en las pruebas de detección de convulsiones y la evaluación del deterioro motor, con 2 minutos de diferencia. Durante la dosificación del fármaco, los animales mantienen el mismo orden de dosificación hasta que se haya inyectado a todos los ratones según el método descrito. A la TPE previamente determinada, luego, se infunde solución de MET al 0.5 % a una velocidad constante de 0.34 ml/min a través de un tubo de PE No. 20 de longitud que canula una vena lateral de la cola de un ratón. Al comienzo de la infusión de MET, se retira una pinza hemostática sujeta al tubo guía para evitar el reflujo, se inicia la infusión y se ponen en marcha dos cronómetros. Se registra el tiempo en segundos desde el inicio de la infusión hasta la aparición de

la "primera crisis epiléptica" y el inicio del clonus sostenido o 90 segundos si el tiempo ha transcurrido sin convulsiones. Se calcula la media y SEM para cada uno de los 3 grupos (vehículo, DE50 y TD50), y la diferencia significativa entre los grupos de prueba y el control. Un aumento en mg/kg hasta la primera contracción o hasta el clonus indica que la sustancia de análisis aumenta el umbral de convulsiones; mientras que una disminución indica que la sustancia de análisis reduce el umbral de convulsiones o puede ser proconvulsivante.

Ejemplo 5: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las convulsiones inducidas en el modelo de convulsiones por córnea, ratón

Se prueba la eficacia de los compuestos en el modelo de crisis epiléptica corneal sensibilizada (CKM) ratón. El perfil farmacológico del ratón sensibilizado en la córnea es compatible con la epilepsia parcial humana e identifica eficazmente el potencial anticonvulsivo de compuestos útiles para esta afección, como el levetiracetam. Se sensibilizan eléctricamente ratones C57BL/6 machos con estimulación de 3 segundos, 3 mA, 60 Hz y electrodos corneales hasta un criterio de 5 convulsiones consecutivas de la Etapa 5 (clono facial y movimiento de cabeza que progresa a clono de las extremidades anteriores y finalmente se levanta y cae acompañado de una crisis epiléptica generalizada clónica). Después de recibir estimulaciones corneales dos veces al día, los ratones normalmente alcanzan la primera crisis epiléptica de la Etapa 5 entre aproximadamente 10-14 días. Las estimulaciones dos veces al día continúan para cada ratón hasta que ese ratón haya alcanzado el criterio de 5 convulsiones consecutivas de la etapa 5, por lo que se considera "completamente sensibilizado". A continuación, los ratones completamente sensibilizados se estimulan cada dos días hasta que todos los demás ratones del grupo alcanzan el criterio de 5 convulsiones consecutivas de la Etapa 5. Cualquier ratón que no alcance el estado completamente sensibilizado no se incluye en ninguna evaluación de los compuestos en investigación.

Las pruebas de los compuestos en investigación comienzan al menos 5-7 días después de la última estimulación. Los ratones se estimulan el día anterior a cualquier evaluación del fármaco para garantizar que todos los ratones que se utilizarán en el estudio del fármaco presentarán una crisis epiléptica de la Etapa 5. Para estudios de identificación, el compuesto de prueba se administra a un grupo de 8 ratones completamente sensibilizados por grupo a 3 y 5 mg/ kg s.c. y se analiza en puntos de tiempo 0.5 y 1 h después de la administración. Según los resultados experimentales, el compuesto se vuelve a analizar para determinar el valor DE50. Tras la prueba, los animales sensibilizados en la córnea se devuelven a su jaula de origen. A diferencia de las pruebas de convulsiones agudas realizadas por el ETSP, a cada ratón sensibilizado en la córnea se le permiten al menos 3-4 días entre pruebas para "eliminar" cualquier compuesto en investigación después de la prueba.

Ejemplo 6: el compuesto 469 puede inhibir las convulsiones

El Compuesto 469 se probó con el método descrito en el Ejemplo 5. Los datos para el Compuesto 469 se ilustran en las Tablas 1-4. Se encontró que el Compuesto 469 tenía una DE_{50} de 6.2 mg/kg en un punto de tiempo de 2 horas en el modelo de crisis epiléptica de la córnea.

Tabla 1. Experimento 1: puntuaciones de convulsiones de 3 y 5 mg/kg del compuesto 469 en puntos de tiempo de 0.5 horas y 1.0 horas en el modelo de convulsiones de la córnea.

Dosis (mg/kg)	**Tiempo (hora)**	**N / F**	**Puntuaciones de convulsiones individuales**	**Puntuaciones medias de convulsiones**
3	0.5	0 / 8	5,3,5,5,5,5,3,5	4.5
5	0.5	0 / 8	3,5,5,5,3,5,3,3	4
3	1	1 / 8	4,3,0,5,5,3,3,4	3.38
5	1	1 / 8	5,3,2,3,5,3,3,3	3.38

N: cantidad de animales protegidos o tóxicos.

F: cantidad total de animales analizados.

Tabla 2. Experimento 2: Puntuaciones de convulsiones de diversas dosis del Compuesto 469 a las 2 horas en el modelo de convulsiones de la córnea.

Dosis (mg/kg)	**Tiempo (horas)**	**N / F**	**Puntuaciones de convulsiones individuales**	**Puntuaciones medias de convulsiones**
1	2	1 / 8	3,3,4,1,3,4,4,4	3.25
2.5	2	2 / 8	5,3,3,2,3,5,2,4	3.38
5	2	3 / 8	4,5,5,0,3,0,3,0	2.5
7.5	2	3 / 8	5,3,0,0,0,3,3,3	2.13
10	2	7 / 8	0,0,3,2,0,0,0,0	0.63

N: cantidad de animales protegidos o tóxicos.

F: cantidad total de animales analizados.

Tabla 3. DE50 del Compuesto 469 en el punto de tiempo de 2 horas n Modelo de Convulsión de la Córnea.

Prueba	**Tiempo (horas)**	**DE50 (mg/kg)**	**95 % de intervalo de confianza**	**Pendiente**	**Error estándar**
CKM	2	6.2	3.21 - 20.87	1.76	0.676

Tabla 4. Puntuaciones de convulsiones de 10 mg/kg del Compuesto 469 en los puntos de tiempo de

1 hora y 2.0 horas en el Modelo de convulsiones de la córnea.

Dosis (mg/kg)	**Tiempo (horas)**	**N / F**	**Puntuaciones de convulsiones individuales**	**Puntuaciones medias de convulsiones**
10	1	2 / 8	3,3,1,3,3,3,0,3	2.38
10	2	7 / 8	0,0,3,2,0,0,0,0	0.63

Estos datos demuestran que los compuestos proporcionados en este documento, como el Compuesto 469, pueden reducir las convulsiones y, por lo tanto, pueden utilizarse para tratar trastornos convulsivos, como los proporcionados en este documento.

Ejemplo 7: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las convulsiones inducidas en el modelo de convulsiones de amígdala resistente a la lamotrigina (LTG), rata

Se analiza la eficacia de los compuestos en el modelo de convulsiones inflamadas de amígdala resistente a lamotrigina (LTG), rata. El modelo de rata con amígdala resistente a la LTG es útil no sólo para identificar compuestos eficaces contra las crisis parciales secundariamente generalizadas, sino que también permite diferenciar los compuestos que pueden ser eficaces en pacientes resistentes a la terapia. La administración diaria de lamotrigina (LTG; 5 mg/kg) durante la fase de adquisición de sensibilidad no previene el desarrollo de sensibilización en los animales de prueba, pero conduce a un estado resistente a LTG en la rata completamente sensibilizada. Otros bloqueadores de los canales de sodio, como la fenitoína y la carbamazepina, tampoco bloquean la adquisición de la sensibilización, a pesar de ser muy eficaces contra las convulsiones totalmente sensibilizadas en ratas no medicadas. Por el contrario, el valproato puede prevenir el desarrollo de la activación y bloquear la expresión de convulsiones totalmente activadas. La adición de los ASD tradicionales, carbamazepina o lamotrigina, durante el desarrollo de convulsiones desencadenadas en este modelo, en última instancia, afectará la eficacia de la lamotrigina contra una crisis epiléptica desencadenada totalmente expresada. Estos hallazgos sugieren que la presencia de lamotrigina durante el proceso epileptogénico conduce a una resistencia posterior a otros bloqueadores de los canales de Na+, lo que lo convierte en un modelo útil de farmacorresistencia. Este modelo puede servir como un medio para identificar compuestos que pueden ser eficaces contra las convulsiones resistentes a la terapia. A las ratas macho Sprague-Dawley anestesiadas (250-300 g) se les implanta quirúrgicamente un electrodo en la amígdala izquierda. A continuación, se permite que los animales se recuperen durante una semana antes de comenzar la sensibilización. El procedimiento de activación consiste en administrar un estímulo de 200 μAmp (por valor máximo del umbral) diariamente hasta que todos los animales en ambos grupos de tratamiento muestren convulsiones

consistentes de Etapa 4 o 5. Una semana después de sensibilizar a todos los animales, los animales reciben una dosis de sometimiento de LTG (30 mg/kg, i.p.) antes de ser estimulados para confirmar la sensibilidad a LTG de los animales de control tratados con vehículo, así como la resistencia a LTG por parte del grupo tratado con LTG. A continuación, se permite a los animales una eliminación de 3 días. En el día 3 de la eliminación, los animales se estimulan previamente para asegurar la recuperación de la crisis completamente desencadenada. En el día 4, las ratas sensibilizadas se exponen a una dosis de un agente en investigación (la dosis que produjo una alteración motora mínima) y luego se exponen al estímulo sensibilizado en el TPE predeterminado del fármaco en investigación. Cuando se observa que un tratamiento farmacológico reduce significativamente la puntuación de convulsiones y disminuye el posdescarga, se puede realizar un estudio de respuesta a la dosis. Para este estudio, la capacidad de una sustancia candidata para reducir la duración de la posdescarga (ADD) y las puntuaciones de convulsiones conductuales (BSS) se cuantifica variando la dosis entre 0 y 100 % de efecto. A diferencia de otras pruebas de convulsiones agudas llevadas a cabo por la ETSP, a cada rata sensibilizada se le permite al menos 3-4 días entre las pruebas para "eliminar" cualquier compuesto de investigación después de la prueba. Se anotan las puntuaciones medias de las convulsiones ± SEM y la duración posterior a la descarga (ADD), así como el número de animales protegidos contra las convulsiones (definido como una puntuación de Racine < 3) sobre el número de animales analizados.

El siguiente procedimiento se utiliza para la implantación quirúrgica de electrodos. Se anestesian ratas macho Spraque-Dawey utilizando isoflurano al 1-3 % o un cóctel de ketamina/xilazina. La ketamina se suministra como una solución de 100 mg/ml y una dosis de 50 mg/kg por vía i.p. La xilacina se suministra como una solución de 100 mg/ml, y una dosis de 20 mg/kg por vía i.p. Mezcle las dos soluciones en una jeringa y administre i.p. como una sola inyección. La rata se controla mediante cirugía. Si la rata responde a un pellizco en la cola, administre la mitad de la dosis de ketamina/xilazina o aumente el porcentaje de isoflurano. Administrar buprenorfina a 0.02 mg/kg s.c. para el control del dolor. Se utiliza una maquinilla de afeitar eléctrica para afeitar la superficie de la cabeza. La rata se coloca en una fuente de calor externa en el aparato estereotáxico de manera que la altura de la barra de incisivos y la posición de las barras de oído aseguren la coherencia con el atlas de referencia. Todo el cuero cabelludo se frota con betadina (3x) y se limpia con alcohol. Se aplica pomada oftálmica en cada ojo. Todos los instrumentos se esterilizan en autoclave antes de comenzar la cirugía. Durante la cirugía, los instrumentos se colocan sobre un paño estéril. Para cirugías posteriores en el mismo día, los instrumentos se pueden colocar en el esterilizador de esferas calientes entre cirugías. Los tornillos y electrodos de acero inoxidable se esterilizan en alcohol al 70 % y se colocan sobre un paño estéril. Se utiliza una hoja de bisturí estéril para hacer una incisión en la línea media del cuero cabelludo comenzando desde un punto a la

altura de los ojos y extendiéndose hacia atrás hasta una línea imaginaria que conecta la oreja. La fascia debe dividirse suavemente y separarse del cuero cabelludo. La incisión se puede mantener abierta utilizando retractores/fórceps. Los orificios para los tornillos se perforan sin penetrar la duramadre con un taladro dérmico y se fijan cuatro tornillos de anclaje al cráneo. El electrodo de estimulación bipolar se implanta a través de un cuarto orificio perforado en la amígdala izquierda (anterior-posterior, AP, +5.7 mm, medio-lateral, ML, +4.5 mm, dorso-ventral, DV, +2.0 mm desde el cero intraaural). El conjunto de electrodos se ancla al cráneo mediante tornillos de acero inoxidable con cemento acrílico dental. Después de cerrar la incisión con suturas, se aplica una pomada antibiótica aproximadamente el sitio de la incisión. A la rata se le administra una dosis de penicilina de 60 000 unidades s.c. y rimidil inyectable de 0.03 mg/kg. La rata se deja en la fuente de calor hasta que pasa a estado ambulatorio.

Ejemplo 8: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las convulsiones inducidas en el estudio piloto de las convulsiones recurrentes espontáneas inducidas por el estado epiléptico y medidas con control de video-EEG, rata.

Se comprueba la eficacia de los compuestos en el estudio piloto de las convulsiones recurrentes espontáneas inducidas por el estado epiléptico y medidas con control de video-EEG, en ratas.

Inducción de la epilepsia crónica:

48 ratas Sprague-Dawley son inducidas con Status Epilepticus utilizando un paradigma repetido de dosis bajas de ácido kaínico (KA). A las ratas se les inyectan 7.5 mg/kg de KA por vía intraperitoneal (i.p.) a las 0 h, 1 h y cada media hora posterior (hasta 4 h) o hasta que el animal presente dos convulsiones de la etapa 5 de Racine. La dosis puede reducirse a 1/2 o 1/3 según sea necesario, ya que el animal presenta convulsiones en etapa inferior. Al final del período de inyección, las ratas reciben 3 ml de solución Ringers para prevenir la deshidratación. Se espera que aproximadamente 36 ratas sobrevivan a este tratamiento.

Implantación de Telemeter Después de 10 semanas, a las ratas se les implanta un telémetro inalámbrico Millar. El telémetro se implanta en el espacio peritoneal. El cable EEG se dirige desde el estómago hasta la cabeza debajo de la piel. Se perforan tres agujeros en el cráneo y se colocan tres tornillos de fijación. Se perforan dos orificios adicionales y se coloca un cable de EEG en cada uno. Los cables están asegurados con superpegamento. El cráneo se cierra con suturas y luego el alambre sobrante se enrolla en el espacio peritoneal y el estómago se cierra con suturas. Las ratas se colocan en las suites de EEG y se adquiere una tasa de convulsiones inicial durante una semana. Se seleccionarán las 24 ratas con las tasas de convulsiones más altas. Las ratas con puntuaciones de carga de convulsiones (la carga de convulsiones se calcula como la suma total de todas las puntuaciones de convulsiones dividida por el número de días probados) inferiores a 10 por día se

eliminan de futuros estudios.

Control crónico de etapa 1: en este paradigma, a las ratas se les inyecta (i.p.), subcutánea (s.c.) u oral (p.o.) un vehículo o fármaco, dos o tres veces al día, según el perfil farmacocinético conocido del fármaco que se está probando (si se encontrara disponible) o el tiempo hasta el efecto máximo (TPE) del fármaco en modelos de convulsiones previamente evaluados. (Se prevé que el modelo de activación de la amígdala resistente a lamotrigina se utilizará como guía principal para la determinación de una estrategia de tratamiento en los estudios de seguimiento crónico de la Etapa 1). En la primera semana (semana 1), se determina una tasa de convulsiones de referencia. Durante la semana siguiente (semana 2), las inyecciones se realizan durante 5 días, de lunes a viernes. Las ratas se dividen en grupos de 8-12 (grupos tratados con vehículo y con fármaco). Después de completar el tratamiento en la semana 2, las ratas se controlarán durante la semana 3 (período de eliminación). Este proceso (semanas 1-3) se repetirá hasta en 5 pruebas separadas.

Las posibles variaciones de diseño incluyen (1) Paradigma cruzado: un grupo que recibe el fármaco durante los primeros 5 días (durante la semana 2) y el vehículo durante los cinco días posteriores (semana 3). De manera similar, el segundo grupo recibe primero el vehículo, seguido del fármaco. Las ratas entrarán entonces en un período de eliminación de una semana (semana 4). (2) Los tamaños de los grupos pueden variar y se actualizarán una vez que se complete un análisis de potencia inicial para verificar los números necesarios para lograr la significación estadística. Por ejemplo, un grupo inicial de 24 ratas inscritas en el control crónico de la Etapa 1 se puede dividir en dos (N=12/grupo) o tres (N=8/grupo) grupos de tratamiento.

Revisión y análisis de datos

Los datos del EEG se revisan diariamente, de manera enmascarada. El orden de los canales de datos se codifica aleatoriamente y no se etiqueta. Una lista de posibles eventos detectados se genera automáticamente durante la noche mediante un algoritmo automatizado de detección de convulsiones. El revisor revisa estos listados detectados en orden secuencial y califica cualquier evento positivo detectado. Los datos se acumulan al final del paradigma y se analizan a través de una GUI de MATLAB. Los factores analizados incluyen la carga de convulsiones, la frecuencia y la distribución de las puntuaciones de Racine.

Ejemplo 9: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las convulsiones inducidas en el Estudio de Dosificación Oral de Convulsiones Recurrentes Espontáneas Inducidas por el Estado Epiléptico Medido con Control de Video-EEG, Rata.

Se comprueba la eficacia de los compuestos en el Estudio de Dosificación Oral de las Convulsiones Recurrentes Espontáneas Inducidas por el Estado Epiléptico Medido con Control de Video-EEG, Rata. Este paradigma utiliza el sistema de alimentación automatizado para entregar medicamentos en alimentos en un horario fijo. La inducción de la epilepsia crónica y la implantación

del telémetro en las ratas se realiza de la misma forma que se describe para el estudio piloto. Los animales se dividen en dos grupos y se les brinda 45 g/kg por día de fármaco o alimento de control durante dos semanas. La cantidad de fármaco en cada gramo de alimento se fija para realizar la dosis adecuada. El número de "comidas", es decir, distribuciones automáticas de gránulos, se basará en el perfil farmacocinético conocido del fármaco que se está analizando (si está disponible) o el tiempo hasta el efecto máximo (TPE) del fármaco en modelos de convulsiones previamente evaluados. En la primera semana (semana 1), se determina una tasa de convulsiones de referencia. Durante las siguientes dos semanas (semana 2-3), las alimentaciones se brindan según el grupo de ratas. Una vez finalizado el tratamiento en la semana 3, las ratas serán controladas durante la semana 4 (periodo de eliminación). Este proceso (semanas 1-4) se repetirá hasta en 4 pruebas separadas.

Revisión y análisis de datos

Los datos del EEG se revisan diariamente, de manera enmascarada. El orden de los canales de datos se codifica aleatoriamente y no se etiqueta. Una lista de posibles eventos detectados se genera automáticamente durante la noche mediante un algoritmo automatizado de detección de convulsiones. El revisor revisa estos listados detectados en orden secuencial y califica cualquier evento positivo detectado. Los datos se acumulan al final del paradigma y se analizan a través de una GUI de MATLAB. Los factores analizados incluyen la carga de convulsiones, la frecuencia y la distribución de las puntuaciones de Racine.

Ejemplo 10: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las convulsiones inducidas en la prueba PTZ (pentilenetetrazol).

Se prueba la eficacia de los compuestos en la prueba PTZ (Pentilenetetrazol). En el experimento, administrado por vía intraperitoneal (i.p.) u oral a animales de prueba (ratón; ICR y ratas; SD); se adquirieron animales experimentales, ratas macho SD, de OrientBio o Nara biotech, Corea, y se alojaron 4-5 ratones por jaula durante 4-5 días. El intervalo de peso corporal de los ratones se utilizó entre 19 y 26 gramos y el intervalo de peso corporal de las ratas se utilizó entre 100 y 130 gramos. Luego del tiempo pico (0.5, 1, 2 y 4 horas) desde la administración, se suministró PTZ (Pentylenetetrazol) por vía subcutánea en la concentración capaz de inducir el 97 % de convulsiones intermitentes (ratones y ratas: 90~110 mg/kg·peso corporal, 2 µl/g). Si no se observó una crisis epiléptica clónica durante al menos 3 segundos en el animal al que se administró PTZ, se puede considerar que el compuesto de análisis tiene actividad no convulsiva. La dosis eficaz mediana (DE50) se determina utilizando 6 animales por concentración (un total de tres concentraciones diferentes) y se calcula mediante el método log-probit de Litchfield y Wicoxon, que es una relación dosis-respuesta.

Ejemplo 11: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las

convulsiones inducidas en la prueba de convulsiones clónicas mínimas (6 Hz).

Se prueba la eficacia de los compuestos en la prueba Convulsión clónica mínima (6 Hz). Algunos FAE clínicamente útiles son ineficaces en las pruebas estándar de MES y scPTZ, pero aún tienen actividades anticonvulsivas *in vivo*. Con el fin de identificar posibles FAE con este perfil, los compuestos pueden analizarse en la prueba de crisis epiléptica clónica mínima (6 Hz o 'psicomotora') (Barton et al., 2001). Al igual que la prueba de electrochoque máximo (EMS), la prueba de convulsiones clónicas mínimas (6 Hz) se utiliza para evaluar la eficacia de un compuesto contra las convulsiones inducidas eléctricamente, pero se utiliza una frecuencia más baja (6 Hz) y una estimulación de mayor duración (3 s).

El compuesto de prueba se administró previamente a ratones mediante inyección i.p. En diferentes momentos, los ratones individuales (cuatro por punto de tiempo) son sometidos con suficiente corriente suministrada a través de electrodos corneales para provocar una crisis epiléptica psicomotora en el 97 % de los animales (32 mA o 44 mA durante 3 s) (Toman et al., 1952). Los ratones no tratados mostrarán convulsiones caracterizadas por una fase clónica mínima seguida de comportamientos estereotipados y automáticos descritos originalmente como similares al aura de los pacientes humanos con convulsiones parciales. Los animales que no muestran este comportamiento se consideran protegidos. La prueba puede evaluarse cuantitativamente midiendo la respuesta a dosis variables en un momento determinado del efecto máximo (TPE). (Referencia; Barton M. E., Klein B. D., Wolf H. H. y White H. S. (2001) Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy, Epilepsy Res. 47: 217-227./Toman J. E., Everett G. M. y Richards R. K. (1952), The search for new drugs against epilepsy. Tex. Rep. Biol. Med. 10: 96-104.).

Ejemplo 12: se espera que los compuestos sean eficaces para proteger a los animales de las convulsiones inducidas en el modelo de estado epiléptico inducido por litio-pilocarpina.

Se analiza la eficacia de los compuestos en el modelo de estado epiléptico inducido por litio-pilocarpina

Estudio de prevención

Para estos estudios se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (adquiridas de Orient Bio Inc. Korea) de 200-230 g de peso corporal y se alojaron 4-5 ratas por jaula durante 4-5 días. El día anterior al estado de epilepsia (SE), las ratas recibieron 127 mg/kg de cloruro de litio (Sigma, St. Louis, Missouri, EE. UU.) por vía intraperitoneal (i.p.). Aproximadamente 18-20 h después de este tratamiento, las ratas recibieron 43 mg/kg de pilocarpina (Sigma) por vía intraperitoneal. Se administró una inyección i.p. de 2 mg/kg de metil-escopolamina (Sigma) 30 min antes de la pilocarpina para bloquear los efectos del agonista muscarínico sobre los receptores colinérgicos periféricos. El fármaco de prueba se administró por vía intraperitoneal (i.p.) en un volumen de 2 ul/g

de peso corporal. Se evaluaron los efectos farmacológicos de todos los materiales de prueba para comparar los grupos de prueba (n=6) con un grupo de control (n=6). Al grupo de control se le administró vehículo, únicamente. El tiempo máximo se determinó mediante la administración de una dosis aleatoria del material de prueba durante 0.5, 1, 2, 4 horas. Se definió el momento en que se protegió más en el momento pico y se determinó la DE50 mediante la administración de otra dosis en el momento pico. Luego, los animales se transfirieron a jaulas de observación y se observaron continuamente durante 90 min. La actividad convulsiva se provocó en aproximadamente el 95 % del grupo de control. La protección se definió como una ausencia completa de convulsiones de grado 4~5 según la escala de Racine (Racine, 1972) durante el período de observación de 90 minutos. La dosis eficaz de compuesto necesaria para proteger contra convulsiones al 50 % de los controles (es decir, DE50) se determinó mediante análisis log probit utilizando el programa de software SPSS (SPSS Inc.).

Estudio de intervención

Para estos estudios se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (adquiridas de Orient Bio Inc. Korea) de 200-230 g de peso corporal y se alojaron 4-5 ratas por jaula durante 4-5 días. El día anterior a la SE, las ratas recibieron 127 mg/kg de cloruro de litio (Sigma, St. Louis, Mo., EE. UU.) por vía intraperitoneal (i.p.). Aproximadamente 18-20 h después de este tratamiento, las ratas recibieron 43 mg/kg de pilocarpina (Sigma) por vía intraperitoneal. Se administró una inyección i.p. de 2 mg/kg de metil-escopolamina (Sigma) 30 min antes de la pilocarpina para bloquear los efectos del agonista muscarínico sobre los receptores colinérgicos periféricos. Los efectos de los compuestos de prueba disueltos en polietilenglicol 400 al 30 % (Acros Organics, Geel, Bélgica) o Tween80 al 20 % se estudiaron en varios momentos o 30 minutos después de la aparición de la primera crisis motora o inicio de SE. El fármaco se administró por vía intraperitoneal en un volumen de 2 ul/g de peso corporal. Se evaluaron los efectos farmacológicos para comparar los grupos de prueba con un grupo de control (n=8). Al grupo de control se le administró vehículo, únicamente. (Referencia; Racine R. J. (1972). Modificación de la actividad convulsiva por estimulación eléctrica: II crisis epiléptica motora. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 32: 281-294.)

Ejemplo 13: se espera que los compuestos sean posibles terapias farmacológicas para el estado epiléptico resistente a las benzodiazepinas.

La eficacia de los compuestos se comprueba en el estudio de las posibles terapias farmacológicas para el estado epiléptico resistente a las benzodiazepinas.

El modelo de litio-pilocarpina se utiliza para estudiar los efectos de los compuestos de prueba en las propiedades electrográficas de SE resistente a las benzodiazepinas. Se implantan ratas adultas para registros de electroencefalograma (EEG) y luego se tratan previamente con cloruro de litio (127 mg/kg, 24 h) y bromuro de escopolamina (1 mg/kg; 30 min) antes de la administración de

pilocarpina (50 mg/kg). Treinta o sesenta minutos después del desarrollo de la primera crisis motora, los animales reciben diazepam (10 mg/k). Diez minutos después del diazepam, al grupo experimental se le da el compuesto de prueba y al grupo de control se le da el vehículo. Por lo general, 8 animales comprenden un "análisis" donde 2 animales son controles (es decir, solo vehículo) y 6 animales reciben el compuesto de prueba, si bien esto varía según la cantidad de animales que realmente experimentan SE. Para lograr un número adecuado de repeticiones, se realizan dos (o incluso más) análisis. Cuando es necesario, se derivan animales de control adicionales de otros análisis temporalmente adyacentes utilizando el mismo protocolo.

Ejemplo 14: Compuestos selectivos para el receptor S1P1

Análisis de selectividad *in vitro*

Las células clonales estables de ovario de hámster chino K1 (CHO-K1) que expresan conjuntamente EA-β-arrestina2 y el receptor humano de esfingosina-1-fosfato 2 (NM_004230.3, $S1P_2$), el receptor humano de esfingosina-1-fosfato 3 (NM_005226, $S1P_3$) y el receptor de esfingosina-1-fosfato 5 (NM_001166215. 1, $S1P_5$) con una etiqueta de extremo C Prolink™ fueron adquiridos de DiscoverX corporation (S1P2: Cat# 93-0256C2, S1P3: Cat# 93-0217C2, S1P5: Cat# 93-0583C2).

Cultivo de células y placas de análisis

Las estirpes celulares se cultivaron en AssayComplete™ Media 6 (DiscoverX Corporation, Cat#: 920018GF2) a 37 °C y 5 % de CO_2 en una incubadora con temperatura controlada y CO_2 humidificado. Para comenzar la siembra en placa del análisis, las células se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (CellGro, Cat#: 21-031-CV) y se extrajeron del matraz de cultivo mediante incubación (37 °C, 5 min) con CellStripper (Cellgro, Cat#: 25 -056-CI). Las células extraídas se resuspendieron a 250 000 células por mililitro en el reactivo AssayComplete™ Cell Plating 11 (estirpe celular S1P5) (DiscoverX Corporation, Cat#: 93-0563R11B) o en el reactivo AssayComplete™ Cell Plating 2 (estirpe celular S1P2 y S1P3) (DiscoverX Corporation, Cat#: 93-0563R2B) y se colocaron 5000 células por pocillo (estirpe celular S1P3) o 7500 células por pocillo (estirpe celular S1P2 y S1P5) en placas de 384 pocillos de color blanco-opaco (Greiner Bio-One Item #: 20-784080). Las células sembradas se incubaron durante la noche a 37 °C y 5 % de CO_2 en una incubadora con CO_2 humidificado y temperatura controlada.

Detección de la inhibición de la producción de AMPc

Las respuestas de las proteínas G promovidas por los agonistas S1P3 y S1P5 se determinaron midiendo los cambios en el AMPc intracelular utilizando el kit HTRF® cAMP HiRange (CisBio, Cat#: 62AM6PEJ) basado en la tecnología de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Se eliminó el reactivo AssayComplete™ Cell Plating 11 y se sustituyó por F-12 de Ham (CellGro, Cat#: 10-080-CM) que contenía isobutilmetilxantina

(IBMX; 500 µM; Tocris Bioscience, Cat#: 2845), y NKH-477 (1.5 µM; Tocris Bioscience, Cat#: 1603) junto con los compuestos de prueba o de control a las concentraciones deseadas. Tras una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadieron los componentes del kit HiRange de AMPc según las instrucciones del fabricante. Tras una hora de incubación a temperatura ambiente, las placas se analizaron con un lector de microplacas BMG PheraStar. Las respuestas se midieron como la relación entre la señal y el fondo, la emisión de fluorescencia a 665 nm y la emisión de fluorescencia a 620 nm.

Detección de la producción de monofosfato de inositol

Las respuestas de la proteína G promovidas por el agonista S1P2 se determinaron midiendo los cambios en el monofosfato de inositol intracelular utilizando el kit IP-ona TB (CisBio, Cat#: 62IPAPEJ) basado en la tecnología de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Se retiró el reactivo AssayComplete™ Cell Plating 2 y se reemplazó con 1x amortiguador de estimulación IP-ona (según las instrucciones del fabricante) junto con los compuestos de prueba o de control en las concentraciones deseadas. Tras una incubación de 60 minutos a 37 °C y 5 % de CO_2 en una incubadora humidificada con CO_2 y temperatura controlada, se añadieron los componentes del kit IP-ona TB según las instrucciones del fabricante. Tras una hora de incubación a temperatura ambiente, las placas se analizaron con un lector de microplacas BMG PheraStar. Las respuestas se midieron como la relación entre la señal y el fondo, la emisión de fluorescencia a 665 nm y la emisión de fluorescencia a 620 nm.

Tabla de actividades

Los compuestos fueron capaces de modular las actividades (inhibición de la producción de cAMP o acumulación de monofosfato de inositol) del receptor de esfingosina-1-fosfato 2, esfingosina-1-fosfato 3, esfingosina-1-fosfato 5 como se indica en este documento. Las tablas siguientes incluyen la eficacia del compuesto normalizada con respecto a la eficacia máxima de un compuesto de referencia, denominado "SPAN". Estos valores se normalizan con respecto al fingolimod, un conocido agonista del receptor de la esfingosina-1-fosfato 3 y 5, o al CYM5520, un conocido agonista del receptor de la esfingosina-1-fosfato 2. Las tablas también incluyen valores de potencia (pCE50) para la modulación de actividades discretas mediadas por el receptor (inhibición de la producción de AMPc o de la acumulación de monofosfato de inositol). Este valor representa la concentración estimada para promover la mitad de la eficacia máxima (o SPAN) observada para cada compuesto. Los compuestos ilustrativos que se encontró que eran selectivos se muestran a continuación.

Número del compuesto	hS1P2 IP-ona pCE_{50}	hS1P2 IP-ona SPAN	hS1P3 cAMP pCE_{50}	hS1P3 cAMP SPAN	hS1P5 cAMP pCE_{50}	hS1P5 cAMP SPAN
22	>5.0	<50	<5.0	<50	>5.0	<50
26	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
32	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
99	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	>50
103	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
141	<5.0	<50	>5.0	>50	>5.0	>50
147	<5.0	<50	<5.0	<50	>5.0	<50
149	<5.0	<50	>5.0	>50	>5.0	>50
152	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
177	<5.0	<50	>5.0	>50	>5.0	>50
185	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	>50
212	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
219	>5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
221	<5.0	<50	>5.0	<50	>5.0	<50
252	>5.0	<50	>5.0	<50	>5.0	>50
259	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
262	<5.0	>50	<5.0	<50	<5.0	<50
263	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
267	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
277	<5.0	>50	<5.0	<50	<5.0	<50
287	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
293	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	>50
304	<5.0	<50	>5.0	<50	<5.0	<50
391	>5.0	<50	>5.0	>50	>5.0	<50
398	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
406	<5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
417	>5.0	<50	<5.0	<50	<5.0	<50
422	>5.0	<50	>5.0	<50		
423	>5.0	<50	>5.0	<50		
445	>5.0	<50	<5.0	<50		

455	<5.0	<50	<5.0	<50		
496	<5.0	<50	<5.0	<50		

Por lo tanto, se encontró que los compuestos eran suficientemente selectivos para S1P1.

Ejemplo 15: Los compuestos no inhiben la actividad del canal hERG

Se ha utilizado el análisis estándar automatizado Qpatch patch-clamp y el inhibidor selectivo hERG E4031 sirve como control positivo.

Número del compuesto	**CI_{50} (μM)**
E4031	0.013
26	>10
304	>10
469	>10
497	>10
520	>10
730	>10
738	>10
742	>10
743	>10
744	>10

Ejemplo 16: Los compuestos no causan linfopenia

Se analizaron los compuestos para detectar cambios en los linfocitos de sangre periférica en ratones C57bl/6. En los estudios intensivos, los animales (n=5/grupo) fueron dosificados por vía subcutánea con el compuesto de prueba a una dosis de 3 mg/kg. Los animales se sacrificaron en momentos específicos y se recogieron 500 μl de sangre entera en tubos Eppendorf con EDTA (K2). La sangre se almacenó en hielo y se envió inmediatamente al día siguiente a Charles River Laboratories para su análisis. CRL analizó muestras a través de su panel WBC/diferencial en un instrumento Advia 120. Recibimos recuentos de linfocitos periféricos (10^3 células/μl) para cada muestra de sangre. Las medias del grupo de tratamiento se compararon con un grupo de tratamiento con vehículo para determinar la significación estadística. En los estudios crónicos, los animales (n=6-8/grupo) fueron dosificados por vía subcutánea durante tres a siete días con el compuesto de ensayo a dosis que eran al menos 5 veces superiores a la dosis eficaz en los ensayos de

farmacología/comportamiento. El último día, los animales se sacrificaron entre 45 minutos y 6 horas después de la dosis final. Se recogió sangre completa y se analizó como se describe para estudios intensivos. Ninguno de los compuestos mostró disminuciones estadísticamente significativas en los linfocitos de sangre periférica en estudios intensivos o crónicos. A continuación se proporcionan datos ilustrativos no taxativos.

Linfopenia – ratones c57bl/6

Número del compuesto	**Efecto y dosis, mg/kg, s.c.**
8	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
19	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
22	sin cambios: 3 mg/kg, 7 días
32	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
55	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
59	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
96	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
99	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
103	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
142	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
147	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
169	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
234	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
287	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
293	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
304	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
355	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
356	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
384	sin cambios: 3 mg/kg; 45 min y 2 h
423	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
455	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
469	sin cambios: 3.7 mg/kg, 3 días
520	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
531	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días
730	sin cambios: 6 mg/kg, 7 días

731	-78 % stat sig: 6 mg/kg, 7 días
737	-40 % sin stat sig: 6 mg/kg, 7 días