(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 548 683**

(51) Int. CI.:

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011 E 11717430 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2560969**

(54) Título: **Amidas del ácido 4-(5-isoxazolil o 5-pirrazolil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-mandélico como agonistas de receptor de esfingosina-1-fosfato 1**

(30) Prioridad:

23.04.2010 US 327315 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2015

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

(72) Inventor/es:

CHERNEY, ROBERT J. y
ZHANG, YANLEI

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Amidas del ácido 4-(5-isoxazolil o 5-pirrazolil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-mandélico como agonistas de receptor de esfingosina-1-fosfato 1

Campo de la divulgación

La presente invención se refiere en general a compuestos de mandelamida heterocíclicos útiles como agonistas de $S1P_1$. En el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos de mandelamida y composiciones que comprenden tales compuestos. La invención se refiere también a tales compuestos y composiciones para su uso en terapia. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención y a tales composiciones para su uso en el tratamiento de estados relacionados con el agonismo de $S1P_1$, tal como enfermedades autoinmunitarias y enfermedad vascular.

Antecedentes de las divulgaciones

Se ha demostrado que la esfingosina-1-fosfato (S1P) induce muchos efectos celulares, incluyendo aquellos que dan como resultado agregación plaquetaria, proliferación celular, morfología celular, invasión de células tumorales, quimiotaxis de leucocitos y células endoteliales, angiogénesis de células endoteliales *in vitro*, y tráfico de linfocitos. Los receptores de SIP son por lo tanto buenas dianas para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas tal como inhibición del crecimiento tumoral, enfermedad vascular, y enfermedades autoinmunitarias. SIP señaliza células en parte a través de un conjunto de receptores acoplados a proteína de G denominados $S1P_1$ o S1P1, $S1P_2$ o S1P2, $S1P_3$ o S1P3, $S1P_4$ o $S1P_4$, y $S1P_5$ o S1P5 (antiguamente denominados EDG-1, EDG-5, EDG-3, EDG-6, y EDG-8, respectivamente).

SIP es importante el todo el cuerpo humano ya que es también un regulador principal de los sistemas vascular e inmunitario. En el sistema vascular, SIP regula la angiogénesis, estabilidad vascular, y permeabilidad. En el sistema inmunitario, SIP es reconocido como un regulador principal del tráfico de células T y B. La interacción de SIP con su receptor de $S1P_1$ es necesaria para la salida de células inmunitarias de los órganos linfoides (tal como el timo y los ganglios linfáticos) hacia los vasos linfáticos. Por lo tanto, se mostró que la modulación de receptores de SIP era crítica para la inmunomodulación, y los moduladores de receptor de SIP son agentes inmunosupresores novedosos.

El receptor de $S1P_1$ se expresa en un número de tejidos. Este es el miembro de la familia predominante expresado en linfocitos y desempeña un papel importante en el tráfico de linfocitos. La regulación por disminución del receptor de $S1P_1$ interrumpe la migración de linfocitos y el retorno a diversos tejidos. Esto da como resultado el secuestro de los linfocitos en órganos linfáticos disminuyendo de ese número el número de linfocitos en circulación que pueden llevar a cabo la migración a los tejidos afectados. Por lo tanto, el desarrollo de un agente receptor de $S1P_1$ que suprime la migración de linfocitos hacia los sitios diana asociados con procesos autoinmunitarios e inflamatorios aberrantes podría ser eficaz en un número de estados patológicos autoinmunitarios e inflamatorios.

De entre los cinco receptores de SIP, $S1P_1$ tiene una distribución extendida y es altamente abundante en células endoteliales, en las que trabaja junto con el $S1P_3$ para regular la migración, diferenciación celular, y la función de barrera. La inhibición de la recirculación de linfocitos mediante modulación de receptor de S1P no selectiva produce inmunosupresión clínica que previene el rechazo de trasplante, pero tal modulación da como resultado también bradicardia transitoria. Estudios han mostrado que la actividad de $S1P_1$ está significativamente correlacionada con el agotamiento de linfocitos en circulación. Por el contrario, el agonismo de receptor de $S1P_3$ no se requiere para la eficacia. En cambio, la actividad de $S1P_3$ desempeña un papel significativo en la toxicidad aguda observada de los agonistas de receptor de SIP no selectivos, dando como resultado los efectos cardiovasculares no deseados, tal como bradicardia e hipertensión. (Véase, por ejemplo, Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 : 3501 (2004); Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279 : 13839 (2004); Anliker et al., *J. Biol. Chem.*, 279 : 20555 (2004); Mandala et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309 : 758 (2004).)

Un ejemplo de un agonista de $S1P_1$ es FTY720. Se ha mostrado que este compuesto inmunosupresor FTY720 (JPI 1080026-A) reduce los linfocitos en circulación en animales y seres humanos, y tiene una actividad de modulación de enfermedad en modelos animales de rechazo de órganos y trastornos inmunitarios. El uso de FTY720 en seres humanos ha sido eficaz en la reducción de la tasa de rechazo de órganos en el trasplante renal humano y el aumento de las tasas de remisión en esclerosis múltiple recurrente-remitente (véase Brinkman et al., *J. Biol. Chem.*, 277 : 21453 (2002); Mandala et al., *Science*, 296 : 346 (2002); Fujino et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305 : 45658 (2003); Brinkman et al., *Am. J. Transplant.*, 4 : 1019 (2004); Webb et al., *J. Neuroimmunol.*, 153 : 108 (2004); Morris et al., *Eur. J. Immunol.*, 35 : 3570 (2005); Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108 : 308 (2005); Kahan et al., *Transplantation*, 76 : 1079 (2003); y Kappos et al., *N. Engl. J. Med.*, 335 : 1124 (2006)). Después de su descubrimiento, se ha establecido que FTY720 es un profármaco que se fosforila *in vivo* por esfingosina cinasas para dar un agente más biológicamente activo que tiene actividad agonista en los receptores de $S1P_1$, $S1P_3$, $S1P_4$, y $S1P_5$. Esta actividad sobre la familia de SIP de receptores es en gran parte responsable de los efectos farmacológicos de FTY720 en animales y seres humanos.

Estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con FTY720 da como resultado bradicardia en las primeras 24 horas de tratamiento (Kappos et al., *N. Engl. J. Med.*, 335 : 1124 (2006)). Comúnmente se cree que la bradicardia observada se debe al agonismo en el receptor de $S1P_3$. Esta conclusión se basa en un número de experimentos animales y basados en células. Estos incluyen el uso de animales $S1P_3$-desactivados que, a diferencia de los ratones de tipo natural, no demuestran bradicardia tras la administración de FTY720 y el uso de compuestos selectivos de $S1P_1$. (Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 : 3501 (2004); Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279 : 13839 (2004); y Koyrakh et al., *Am. J. Transplant.*, 5 : 529 (2005)).

Las siguientes solicitudes han descrito compuestos como agonistas de $S1P_1$: documento WO 03/061567 (publicación de patente de los Estados Unidos con Nº 2005/0070506), documento WO 03/062248 (patente de los Estados Unidos con Nº 7.351.725), documento WO 03/062252 (patente de los Estados Unidos con Nº 7.479.504), documento WO 03/073986 (patente de los Estados Unidos con Nº 7.309.721), documento WO 03/105771, documento WO 05/058848, documento WO 05/000833, documento WO 05/082089 (publicación de patente de los Estados Unidos con Nº 2007/0203100), documento WO 06/047195, documento WO 06/100633, documento WO 06/115188, documento WO 06/131336, documento WO 2007/024922, documento WO 07/109330, documento WO 07/116866, documento WO 08/023783 (publicación de patente de los Estados Unidos con Nº 2008/0200535), documento WO 08/029370, documento WO 08/114157, documento WO 08/074820, documento WO 09/043889, documento WO 09/057079, y patente de los Estados Unidos con Nº 6.069.143. Véase también Hale et al., *J. Med. Chem.*, 47 : 6662 (2004).

El documento WO 2009/074950 se refiere a derivados de tiofano, a su preparación y a su uso como compuestos farmacéuticamente activos. Dichos compuestos actúan particularmente como agentes inmunomoduladores.

El documento WO 2010/142628 se refiere a derivados de pirazol-oxadiazol, y a su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple y otras enfermedades.

Sigue existiendo una necesidad de compuestos útiles como agonistas de $S1P_1$ y que aún tienen selectividad sobre $S1P_3$.

Los solicitantes han encontrados potentes compuestos que tienen actividad como agonistas de $S1P_1$. Además, los solicitantes han encontrado compuestos que tienen actividad como agonistas de $S1P_1$ y son selectivos sobre $S1P_3$. Estos compuestos se proporcionan para que sean útiles como productos farmacéuticos con estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad deseables que son importantes para su farmacopotencialidad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos heterocíclicos de mandelamida, que son útiles como moduladores de actividad de $S1P_1$, incluyendo estereoisómeros, sales y solvatos de los mismos.

La presente invención proporciona también procesos y productos intermedios para preparar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros y sales de los mismos.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad de receptor de $S1P_1$ acoplado a proteína G.

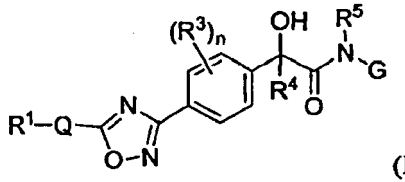
La presente invención proporciona también los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

La presente invención proporciona también el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de estados relacionados con receptor de $S1P_1$, tal como enfermedades autoinmunitarias y vasculares.

Los compuestos de Fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos son agonistas de $S1P_1$, que son selectivos para la actividad de $S1P_1$ sobre la actividad de $S1P_3$. Los compuestos de Fórmula (I) y las composiciones que comprenden dichos compuestos pueden usarse en el tratamiento, la prevención o la curación de varios estados relacionados con receptor de $S1P_1$ mientras que reducen o minimizan los efectos secundarios debidos a la actividad de $S1P_3$. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles en el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tal como enfermedades autoinmunitarias y vasculares.

Descripción detallada

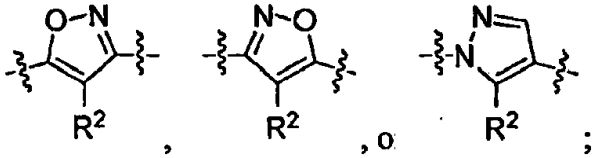
En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



(I)

o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que:

Q es



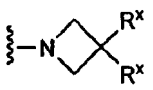
;

R^1 es:

(i) alquilo C_{3-6};
(ii) cicloalquilo C_{3-7} sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2};
(iii) fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}; o
(iv) piridinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2};

R^2 es CF_3;
n es cero, 1, o 2;
cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-3}, F, Cl, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, -CN, alcoxilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-3};
R^4 es H o $-CH_3$;
R^5 es H o $-CH_3$; y
G es:

(i) H, alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-6};
(ii) alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH_2$, alcoxilo C_{1-6}, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C_{1-6}), o $-S(O)_2$ alquilo C_{1-6};
(iii) alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -OH, -CN, y/o ciclopropilo;
(iv) $-(CH_2)_{0-3}-R^a$, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -CN, y/o $-CH_2OH$;
(v) $-(CH_2)_{0-3}-R^b$, en el que R^b es fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, hidroxialquilo C_{1-3}, y/o $-S(O)_2NH_2$;
(vi) $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR^cR^d$, en el que R^c es H o $-CH_3$; y R^d es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_{0-2}$(heteroarilo), o $-(CH_2)_{0-2}$(heterociclilo);
(vii) $-CH(CN)R^e$, en el que R^e es fenilo, bencilo, $-C(O)NH_2$, o -C(O)NH(alquilo C_{1-3});
(viii) $-CHR^fC(O)NH(CH_3)$, en el que R^f es alquilo C_{1-6}, -CN, fenilo, bencilo, o $-CH_2CH_2$-fenilo;
(ix) $-(CH_2)_{1-3}NHC(O)R^g$, en el que R^g es alquilo C_{1-6} u -O(alquilo C_{1-6});
(x) $-CHR^h-(CH_2)_{0-3}-R^i$, en el que R^h es H o $-CH_3$, y R^i es heteroarilo;
(xi) $-(CH_2)_{0-3}-R^j$, en el que R^j es heterociclilo; o
(xii) $-(CH_2)_{1-3}C(O)-R^k$, en el que R^k es

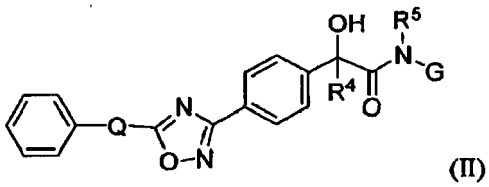


y cada R^x se selecciona independientemente de H, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, y/o $-C(O)OCH_3$;

en la que cada uno dichos grupos heteroarilo está sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, -OH, $-NH_2$, fenilo, metilfenilo,
bencilo, $-CH_2CH_2$-fenilo, piridinilo, -C(O)O-alquilo C_{1-3}, y/o $-CH_2OCH_3$; y en la que cada uno de dichos grupos

heterociclilo está sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, -OH, $-NH_2$, fenilo, metilfenilo, bencilo, $-CH_2CH_2$-fenilo, piridinilo, -C(O)O-alquilo C_{1-3}, =O, y/o $-CH_2OCH_3$.

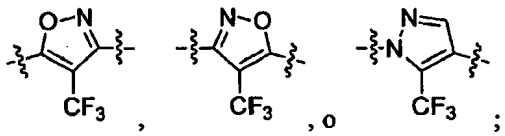
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (II):



(II)

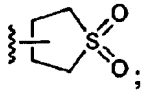
o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que:

Q es

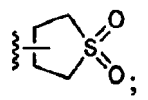


R^4 es H o $-CH_3$;
R^5 es H o $-CH_3$; y
G es:

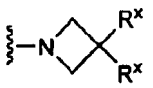
(i) H, alquilo C_{1-3}, o ciclobutilo;
(ii) alquilo C_{1-2} sustituido con $-NH_2$, $-OCH_3$, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C_{1-4}), o $-S(O)_2CH_3$;
(iii) hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4};
(iv) $-(CH_2)_{0-2}-R^a$, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH, -CN, y $-CH_2OH$;
(v) $-(CH_2)_{0-2}-R^b$, en el que R^b es fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH, hidroxialquilo C_{1-2}, y $-S(O)_2NH_2$;
(vi) $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR^cR^d$, en el que R^c es H o $-CH_3$; y R^d es H, alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$, $-CH_2$(imidazolilo), N-metilazetidinilo, o



(vii) $-CH(CN)R^e$, en el que R^e es fenilo, bencilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, o -C(O)NH(isopropilo);
(viii) $-CHR^fC(O)NH(CH_3)$, en el que R^f es $-CH_3$, *t*-butilo, -CN, o $-CH_2CH_2$-fenilo;
(ix) $-CH_2CH_2NHC(O)R^g$, en el que R^g es $-CH_3$ u -O(t-butilo);
(x) $-CHR^h-(CH_2)_{0-2}-R^i$, en el que R^h es H o $-CH_3$, y R^i es pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, o bencimidazolilo, cada uno sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, $-NH_2$, fenilo, metilfenilo, bencilo, $-CH_2CH_2$-fenilo, piridinilo, $-C(O)OCH_2CH_3$, y/o $-CH_2OCH_3$;
(xi) $-(CH_2)_{0-3}-R^j$, en el que R^j es azetidinilo, pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazolidinonilo, o

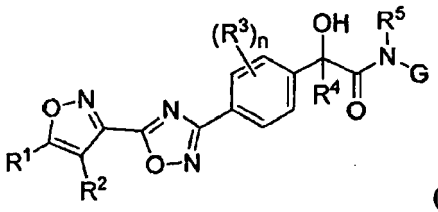


o
(xii) $-CH_2CH_2C(O)-R^k$, en el que R^k es



y cada R^x se selecciona independientemente de H, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, y/o $-C(O)OCH_3$.

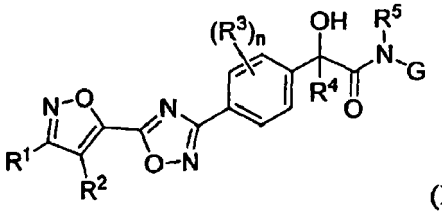
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (III):



(III)

o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que: R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y n se definen en el primer aspecto. En esta realización se incluyen compuestos en los que R^1 es fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}.

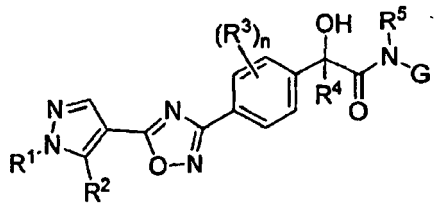
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IV):



(IV)

o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que: R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y n se definen en el primer aspecto. En esta realización se incluyen compuestos en los que R^1 es fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}.

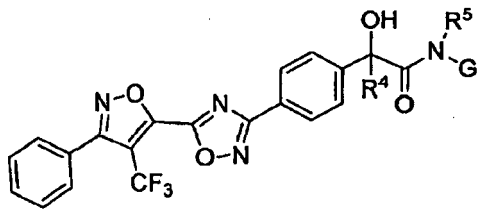
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (V):



(V)

o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que: R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y n se definen en el primer aspecto. En esta realización se incluyen compuestos en los que R^1 es fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IIIa):



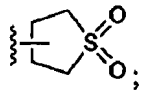
(IIIa)

o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que:

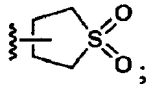
G es:

(i) H, alquilo C_{1-2}, o ciclobutilo;
(ii) alquilo C_{1-2} sustituido con $-NH_2$, $-OCH_3$, -C(O)OH, o $-S(O)_2CH_3$;
(iii) hidroxialquilo C_{2-5} o cianoalquilo C_{1-4};
(iv) ciclopropilo sustituido con -CN;

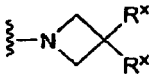
(v) -$(CH_2)_{1-2}C(O)NR^cR^d$, en el que R^c es H o -CH_3, y R^d es H, alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, -$CH_2C(CH_3)_2(OH)$, -CH_2(imidazolilo), N-metilazetidinilo, o



(vi) -$CH(CN)R^e$, en el que R^e es fenilo, bencilo, o -$C(O)NH_2$;
(vii) -$CHR^fC(O)NH(CH_3)$, en el que R^f es -CH_3, *t*-butilo, -CN, o -CH_2CH_2-fenilo;
(viii) -$CH_2CH_2NHC(O)R^g$, en el que R^g es -CH_3 u -O(t-butilo);
(ix) -CHR^b-$(CH_2)_{0-2}R^i$, en el que R^h es H o -CH_3, y R^i es pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, o bencimidazolilo, cada uno sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, -NH_2, fenilo, metilfenilo, bencilo, -CH_2CH_2-fenilo, piridinilo, -$C(O)OCH_2CH_3$, y/o -CH_2OCH_3;
(x) -$(CH_2)_{0-3}$-R^j, en el que R^j es azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazolidinonilo, o

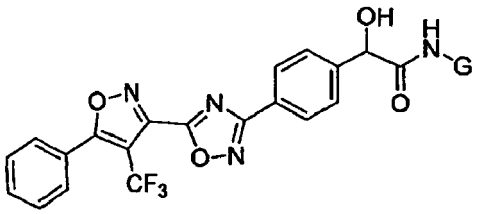


o
(xi) -$CH_2CH_2C(O)$-R^k, en el que R^k es



y cada R^x es independientemente H, F, -OH, -CH_3, -OCH_3, y/o -$C(O)OCH_3$.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (IVa):



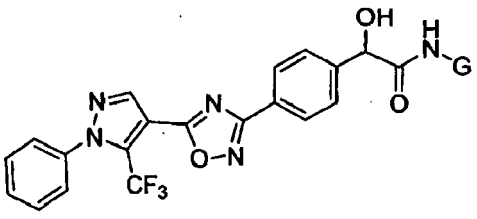
(IVa)

o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que:

G es:

(i) etilo;
(ii) hidroxialquilo C_{2-4};
(iii) -$CH_2C(O)NHR^d$, en el que R^d es -CH_3 o -CH_2CH_3; o
(iv) -$CH_2(CH_2)_{0-2}$-R^i, en el que R^i es imidazolilo o piridinilo.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (Va):



(Va)

o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que:

G es:

(i) alquilo C_{1-3};
(ii) metilo sustituido con -C(O)OH o -C(O)O(alquilo C_{1-4});
(iii) hidroxialquilo C_{2-6};
(iv) $-(CH_2)_{0-2}-R^a$, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH y $-CH_2OH$;
(v) $-(CH_2)_{0-2}-R^b$, en el que R^b es fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH, hidroxialquilo C_{1-2}, y $-S(O)_2NH_2$;
(vi) $-CH_2CH_2C(O)NH_2$;
(viii) $-CH_2-$(piridinilo); o
(vii) $-(CH_2)_2-R^j$, en el que R^j es pirrolidinilo o N-metil pirrolidinilo.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R^1 es alquilo C_{3-6}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R^1 es fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}. Preferiblemente, R^1 es fenilo sustituido con cero o 1 sustituyente, en el que dicho sustituyente está seleccionado de entre -CN, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, y $-OCF_3$. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo no sustituido.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R^1 es piridinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R^1 es fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -CN, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, y/u $-OCF_3$. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo no sustituido.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que n es cero a 2; y cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-2}, F, Cl, fluoroalquilo C_{1-2}, -CN, -OH, alcoxilo C_{1-2}, y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}. Preferiblemente, n es cero a 2; y cada R^3 es independientemente $-CH_3$, F, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, y/o $-CF_3$. Preferiblemente, n es cero o 1. Preferiblemente, cada R^3 es independientemente $-CH_3$, F, $-CF_3$, $-OCH_3$, y/u $-OCF_3$. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (I) en la que n es cero. La presente realización incluye también compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo y n es cero.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R^4 es H. La presente realización incluye también compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo n es cero, y R^4 es H.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R^5 es H. La presente realización incluye también compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y R^5 es H.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que R^4 es H y R^5 es H. La presente realización incluye también compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, R^4 es H, y R^5 es H.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es H, alquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-6}; y preferiblemente, G es H, alquilo C_{1-3}, o ciclobutilo. La presente realización incluye también compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es H, alquilo C_{1-3}, o ciclobutilo. Así mismo, en esta realización se incluyen compuestos de Fórmula (II) en la que R^4 es H y R^5 es H.

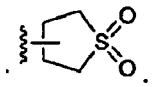
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH_2$, alcoxilo C_{1-6}, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C_{1-6}), o $-S(O)_2$ alquilo C_{1-6}; y preferiblemente G es alquilo C_{1-2} sustituido con $-NH_2$, $-OCH_3$, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C_{1-4}), o $-S(O)_2CH_3$. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es alquilo C_{1-2} sustituido con $-NH_2$, $-OCH_3$, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C_{1-4}), o $-S(O)CH_3$. También, en esta realización se incluyen compuestos de Fórmula (II) en la que R^4 es H y R^5 es H.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -OH, -CN, y/o ciclopropilo; preferiblemente G es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más -OH o G es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más -CN; y más preferiblemente G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -$(CR^2)_{0-3}$-R^a, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -CN, y/o -CH_2OH; y preferiblemente, G es -$(CH_2)_{0-2}$-R^a, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH, -CN, y -CH_2OH. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -$(CH_2)_{0-3}$-R^b, en el que R^b es fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, hidroxialquilo C_{1-3}, y/o -$S(O)_2NH_2$; y preferiblemente, G es -$(CH_2)_{0-2}$-R^b, en el que R^b es fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH, hidroxialquilo C_{1-2}, y -$S(O)_2NH_2$. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -$(CH_2)_{1-3}C(O)NR^cR^d$, en el que R^c es H o -CH_3, y R^d es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_{0-2}$(heteroarilo), o -$(CH_2)_{0-2}$(heterociclilo); y preferiblemente, G es -$(CH_2)_{1-2}C(O)NR^cR^d$, en el que R^c es H o -CH_3, y R^d es H, alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, -$CH_2C(CH_3)_2(OH)$, -CH_2(imidazolilo), N-metilazetidinilo, o



La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

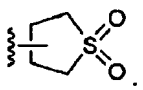
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -$CH(CN)R^e$, en el que R^e es fenilo, bencilo, -CH_2CH_2-fenilo, o -$C(O)NH_2$; y preferiblemente, G es -$CH(CN)R^e$, en el que R^e es fenilo, bencilo, o -$C(O)NH_2$. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -$CHR^fC(O)NH(CH_3)$, en el que R^f es alquilo C_{1-6}, -CN, fenilo, bencilo, o -CH_2CH_2-fenilo; y preferiblemente, R^f es -CH_3, *t*-butilo, -CN, o -CH_2CH_2-fenilo. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -$(CH_2)_{1-3}NHC(O)R^g$, en el que R^g es alquilo C_{1-6}; y G es -$CH_2CH_2NHC(O)R^g$, en el que R^g es -CH_3 u -O(t-butilo). La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

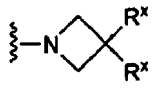
Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -CHR^h-$(CH_2)_{0-3}$-R^i, en el que R^h es H o -CH_3, y R^i es heteroarilo sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, -OH, -NH_2, fenilo, metilfenilo, bencilo, -CH_2CH_2-fenilo, piridinilo, -C(O)O-alquilo C_{1-3}, y/o -CH_2OCH_3. Preferiblemente, G es -CHR^h-$(CH_2)_{0-2}$-R^i, en el que R^h es H o -CH_3, y R^i es pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, o bencimidazolilo, cada uno sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, -NH_2, fenilo, metilfenilo, bencilo, -CH_2CH_2-fenilo, piridinilo, -$C(O)OCH_2CH_3$, y/o -CH_2OCH_3. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -$(CH_2)_{0-3}$-R^j, en el que R^j es heterociclilo sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, -OH, -NH_2, fenilo, metilfenilo, bencilo, -CH_2CH_2-fenilo, piridinilo, -C(O)O-alquilo C_{1-3}, =O, y/o -CH-$_2OCH_3$. Preferiblemente, G es -$(CH_2)_{0-3}$-R^j, en el que R^j es azetidinilo, pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazolidinonilo, o

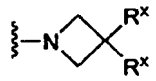


La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -$(CH_2)_{1-3}C(O)$-R^k, en el que R^k es

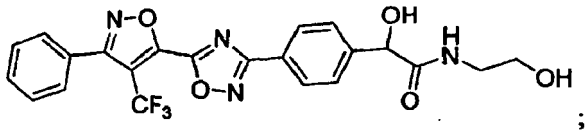


y cada R^x es independientemente H, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, y/o $-C(O)OCH_3$; y preferiblemente, G es -CH2CH2C(O)-R^k, en el que R^k es

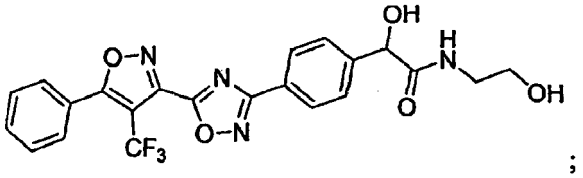


y cada R^x es independientemente H, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, y/o $-C(O)OCH_3$. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, R^2 es $-CF_3$, n es cero, y G es hidroxialquilo C_{2-3} o cianoalquilo C_{1-4}.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es -CH_2CH_2OH. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, R^4 es H, y R^5 es H. Los compuestos de esta realización incluyen, por ejemplo, un compuesto seleccionado de:

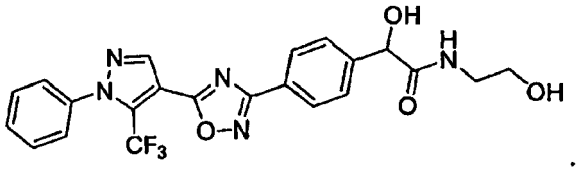


;



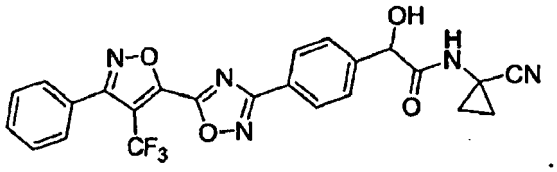
;

y



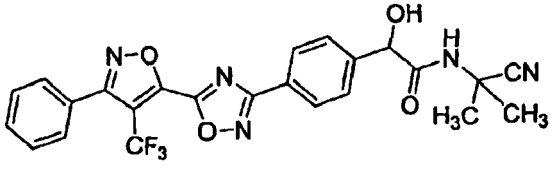
.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -CN. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, R^4 es H, y R^5 es H. Un compuesto de esta realización es:



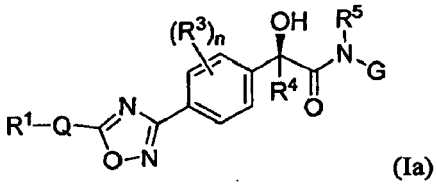
.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros o sales de los mismos, en la que G es cianoalquilo C_{1-4}. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (II) en la que R^1 es fenilo, n es cero, R^4 es H, y R^5 es H. Un compuesto de esta realización es:



.

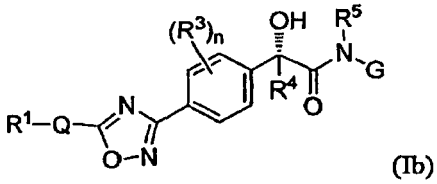
Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

o sales del mismo, en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, Q, y G se definen en el primer aspecto de la invención en lo que antecede en el presente documento. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (Ia) en la que R^1 es fenilo, n es cero, R^4 es H, y R^5 es H.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib)

o sales del mismo, en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, Q, y G se definen en el primer aspecto de la invención en lo que antecede en el presente documento. La presente realización incluye compuestos de Fórmula (Ib) en la que R^1 es fenilo, n es cero, R^4 es H, y R^5 es H.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (III) o estereoisómeros o sales de los mismos, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre: 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (1); N-(2-amino-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (2); 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (3); ácido 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (4); N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (5); 3-(2-hidroxi-2-(4-5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)propanamida (6); 2-hidroxi-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(triftuorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (7); 2-hidroxi-N-(oxazol-5-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(triftuorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8); N-((4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (9); 2-hidroxi-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (10); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (11); N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12); N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (13); N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (14); N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (15); 2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (16); N-((1H-imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (17); 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (18); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (19); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (20); 2-hidroxi-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (21); ácido 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (22); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)acetamida (23); N-etil-2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (24); (2S)-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,3,3-trimetilbutanamida (25); (2S)-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metil-4-fenilbutanamida (26); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida (27); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (28); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida (29); N-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (30); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(3,3-dióxido-tetrahidrotiofen-3-il)acetamida (31); 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilpropanamida (32); 2-hidroxi-N-(2-(1-metilazetidin-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (33); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (34); 2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (35); 2-hidroxi-N-

(2-oxo-2-(1,1-dióxido-tetrahidrotiofen-3-ilamino)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (36); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(tiazol-4-il)etil)acetamida (37); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (38); N-((*R*)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (39); N-((S)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (40); N-(1-cianociclopropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (41); N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (42); N-(2-cianopropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (43); N-((*S*)-1-ciano-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (44); N-((*R*)-1-ciano-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (45); N-((*S*)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (46); 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (47); N-(2,3-dihidroxipropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (48); 2-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (49); 2-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (50); 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)etilcarbamato de *terc*-butilo (51); N-(2-aminoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (52); N-(2-acetamidoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (59); 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (71); 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (72); N-((2-aminotiazol-4-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (73); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,N-dimetilpropanamida (74); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilpropanamida (75); N-etil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (76); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,N-dimetilpropanamida (77); N-*terc*-butil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (78); N-ciclopropil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (79); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)propanamida (80); N-((1H-imidazol-2-il)metil)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida, TFA (81); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tiofen-3-ilmetil)acetamida (82); N-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (83); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida (84); 2-hidroxi-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (85); N-((1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (86); N-((1H-tetrazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (87); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)acetamida, TFA (88); N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (89); N-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (90); N-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (91); 2-hidroxi-N-(3-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (92); 2-hidroxi-N-(3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (93); N-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (94); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(tiazol-4-il)etil)acetamida (95); 2-hidroxi-N-(3-(3-metoxiazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (96); 1-(3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoil)azetidina-3-carboxilato de metilo (97); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tiazol-2-ilmetil)acetamida (98); 2-hidroxi-N-(oxazol-2-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (99); 2-hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (100); 2-hidroxi-N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (101); 2-hidroxi-N-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (102); 2-hidroxi-N-((3-(metoximatil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (103); 2-ciano-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilacetamida (104); N-(1-ciano-2-feniletil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (105); N-(ciano(fenil)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (106); N-(2-amino-1-ciano-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (107); 2-hidroxi-N-(1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (108); N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (109); 2-hidroxi-N-((5-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (110); N-((*S*)-1-(1H-imidazol-2-il)etil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (111); 2-hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-

(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (112); 2-hidroxi-N-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (113); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (114); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(pirazin-2-il)etil)acetamida, TFA (115); N-ciclobutil-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (116); 2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (117); 2-hidroxi-N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (118); 5-((2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (119); 2-hidroxi-N-((3-isopropilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (120); N-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (121); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((1-p-tolil-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida (122); N-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-l,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (123); 2-hidroxi-N-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (124); 2-hidroxi-N-((4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (125); 2-hidroxi-N-(oxazol-5-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (126); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)metil)acetamida (127); 2-hidroxi-N-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (128); N-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (129); N-((1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (130); 2-hidroxi-N-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (131); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (132); 2-hidroxi-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (133); 2-hidroxi-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (134); 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (159); N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (160); y 2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (161).

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (III) o estereoisómeros, sales, o profármacos del mismo, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre: 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (53); 2-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1Hpirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (54); 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (55); 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acetato de *terc*-butilo (56); 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (57); ácido 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acético (58); 2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (60); N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (61); 2-hidroxi-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (135); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)acetamida (136); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (137); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida (138); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-4-ilmetil)acetamida (139); 2-hidroxi-N-(4-(2-hidroxietil)fenil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (140); 2-hidroxi-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (141); 2-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (142); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamida (143); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1Hpirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(4-sulfamoilbencil)acetamida (144); N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (145); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-propilacetamida (146); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (147); 2-hidroxi-N-(4-(hidroximetil)bencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (148); 2-hidroxi-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1Hpirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (149); 2-hidroxi-N-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)metil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (150); 2-hidroxi-N-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (151); 2-hidroxi-N-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)metil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (152); 2-hidroxi-N-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (153); 2-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (154); 2-hidroxi-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (155); 2-hidroxi-N-(3-hidroxibencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (156); 2-hidroxi-N-(4-hidroxibencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (157); y 2-hidroxi-N-((1r,4r)-4-

hidroxiciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (158);

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (III) o estereoisómeros, sales, o profármacos del mismo, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre: 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (62); 2-hidroxi-N-((*S*)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (63); 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (64); N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (65); N-(2-amino-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (66); N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (67); 2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida-TFA (68); 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (69); y N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (70).

Los compuestos de Fórmula (I) dieron unos valores de CE_{50} del GTPγS en el $S1P_1$ de 5 μM o menos medido mediante el ensayo de unión del GTPγS al receptor de $S1P_1$ descrito más adelante en el presente documento. Preferiblemente, los compuestos de Fórmula (I) dieron unos valores de CE_{50} en el GTPγS del $S1P_1$ en el intervalo de entre 0,01 nM y 5 μM, y más preferiblemente, en el intervalo de entre 0,01 nM y 1 μM. Otros compuestos preferidos de Fórmula (I) dieron unos valores de CE_{50} del GTPγS en el $S1P_1$ en el intervalo de entre 0,01 nM y 100 nM.

Los compuestos de Fórmula (I) son selectivos para la actividad del $S1P_1$ sobre la actividad del $S1P_3$ medido mediante la proporción de selectividad del valor de la CE_{50} del GTPγS en el $S1P_3$ con respecto al valor de la CE50 del GTPγS en el $S1P_1$. El ensayo de unión del GTPγS al receptor de $S1P_1$ y el ensayo de unión al $S1P_3$ se describen a continuación en el presente documento. Los compuestos de Fórmula (I) tienen unas proporciones de selectividad (GTPγS en $S1P_3$/$S1P_1$) de al menos 1,4 o mayor, preferiblemente al menos 50 o mayor, y más preferiblemente al menos 100 o mayor. Por ejemplo, algunos compuestos adecuados de Fórmula (I) pueden tener unas proporciones de selectividad en el intervalo de entre 50 y 50.000. Otros compuestos adecuados compuestos de Fórmula (I) pueden tener unas proporciones de selectividad en el intervalo de desde 100 hasta 50.000.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) proporcionan unos valores de CE_{50} del GTPγS en el $S1P_1$ en el intervalo de entre 0,01 nM y 100 nM y unas proporciones de selectividad (GTPγS en $S1P_3$/$S1P_1$) de al menos 50, y más preferiblemente, de al menos 100.

Definiciones

Las características y las ventajas de la invención pueden ser comprendidas más fácilmente por los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que se han descrito, por razones de claridad, en lo que antecede y se describirán a continuación, en el contexto de realizaciones individuales, también pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se han descrito en el contexto de una única realización, también pueden combinarse para formar así subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como ejemplares o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitantes.

Salvo que específicamente se establezca de otro modo en el presente documento, las referencias realizadas en singular pueden incluir también el plural. Por ejemplo, “un” y “uno/a” puede referirse a uno cualquiera, a uno o a más.

Salvo que se indique de otro modo, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

A continuación se enumeran las definiciones de las diversas expresiones usadas para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a las expresiones tal como se usan a lo largo de la memoria descriptiva (salvo que estén de otro modo limitadas en casos específicos) bien individualmente o bien como parte de un grupo mayor.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de la misma pueden ser elegidos por el experto en el campo para proporcionar fracciones y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,

se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión de

la fracción o del sustituyente con el núcleo o la estructura del esqueleto.

Las expresiones “halo” y “halógeno”, tal como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br e I.

La expresión “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupo hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como de cadena lineal que contienen, por ejemplo, entre 1 y 12 átomos de carbono, entre 1 y 6 átomos de carbono y entre 1 y 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo *(*por ejemplo*,* n-butilo, i-butilo, sec-butilo, y *t*-butilo) y pentilo *(*por ejemplo*,* n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparece un número en un subíndice después del símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo en particular. Por ejemplo, “alquilo C_{1-6}” representa grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con entre uno y seis átomos de carbono.

La expresión “fluoroalquilo” tal como se usa en el presente documento pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, “fluoroalquilo C_{1-4}” pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3 y C_4 sustituidos con uno o más átomos de flúor. Algunos ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$.

La expresión “hidroxialquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, “hidroxialquilo” incluye $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ e hidroxialquilo C_{1-4}.

La expresión “ciano” se refiere al grupo -CN.

La expresión “cianoalquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal sustituidos con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, “cianoalquilo” incluye $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-C(CH_3)_2CN$ y cianoalquilo C_{1-4}.

La expresión “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de una molécula hidrocarbonada no aromática monocíclica o policíclica mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un anillo saturado de átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Cuando aparece un número en un subíndice después del símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo en particular. Por ejemplo, “cicloalquilo C_3 - C_6” representa grupos cicloalquilo con entre tres y seis átomos de carbono.

La expresión “alcoxi”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a la fracción molecular parental a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi ($-OCH_3$). Por ejemplo, “alcoxi C_{1-4}” pretende incluir grupos alcoxi C_1, C_2, C_3 y C_4.

“Fluoroalcoxi” y “-O(fluoroalquilo)” representan un grupo fluoroalquilo como se ha definido en lo que antecede unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, “fluoroalcoxi C_{1-4}” pretende incluir grupos fluoroalcoxi C_1, C_2, C_3 y C_4.

La expresión “arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de átomos derivado de una molécula que contiene un anillo o anillos aromáticos mediante la eliminación de un hidrógeno que está unido al anillo o anillos aromáticos. Algunos ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo e indanilo.

La expresión “bencilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido por un grupo fenilo.

La expresión “heteroátomo” se refiere a oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N).

La expresión “heterociclo” o “heterociclilo” puede usarse de forma intercambiable y se refiere a grupos monocíclicos no aromáticos de entre 3 y 7 miembros y a grupos bicíclicos de entre 6 y 11 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), conteniendo dicho heteroátomo un anillo que tiene preferiblemente entre 1 y 3 heteroátomos elegidos independientemente de entre O, S y/o N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o entre uno y cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos fusionados que completan el grupo bicíclico pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo disponible de nitrógeno o de carbono. El anillo del heterociclo puede no estar sustituido o puede contener uno o más sustituyentes, según lo permita la valencia.
Algunos ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo,

oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, piperidinilo, piperacinilo, 2-oxopiperacinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclo bicíclicos incluyen quinuclidinilo.

La expresión “heteroarilo” se refiere a grupos monocíclicos de 5 o de 6 miembros aromáticos sustituidos y no sustituidos y a grupos bicíclicos de 9 o de 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo preferiblemente dicho anillo que contiene heteroátomo 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, S, y/o N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y que cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan el grupo bicíclico pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden opcionalmente estar cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo de heteroarilo puede estar no sustituido o puede contener uno o más sustituyentes.

Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, en el ámbito de un juicio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otro problema o complicación, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental es modificado mediante la elaboración de sales ácidas o básicas del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen las convencionales sales no tóxicas o de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefiere un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, 17ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, pág. 1418, (1985).

La sal o sales de los compuestos de Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (I) con, por ejemplo, una cantidad equivalente de un ácido o de una base en un medio que permita que la sal recién formada pueda, por ejemplo, precipitarse o aislarse mediante una liofilización. Algunos ejemplos de sales ácidas que pueden formar los compuestos de Fórmula (I) con ácidos inorgánicos y/u orgánicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, incluyendo sales de acetato, ascorbato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, bitartrato, ácido citrato, citrato, etansulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucaronato, glutamato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, isonicotinato, maleato, mesilato, metansulfonato, nitrato, pantotenato, fosfato, ácido fosfato, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, p-toluensulfonato, trifluoroacetato, lactato y pamoato [es decir, 1,1’-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Dichas sales pueden formarse de acuerdo con los métodos conocidos por una persona experta habitual en la técnica.

Algunos ejemplos de sales básicas que pueden formar los compuestos de Fórmula (I) con bases inorgánicas y/u orgánicas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, sales de sodio, de litio y de potasio: sales de metales alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, sales de calcio y de magnesio; sales formadas con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, benzatinas, diciclohexilaminas, 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (trisamina o tris), hidrabaminas (tales como, por ejemplo, N,Nbis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas y *t*-butil aminas; sales formadas con aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina y lisina; y sales formadas mediante el uso de agentes, tales como, por ejemplo, haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de

butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo) y haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y de fenetilo) para cuaternizar los grupos que contienen nitrógenos básicos. Dichas sales pueden formarse de acuerdo con los métodos conocidos por una persona experta habitual en la técnica.

Además, los compuestos de Fórmula (I) son, después de su preparación, preferiblemente aislados y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 99 % de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula tal como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de Fórmula (I) también están contemplados en el presente documento como parte de la presente invención.

Además, los compuestos de la Fórmula (I) son, después de su preparación, preferiblemente aislados y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 99 % de Fórmula (I) compuesto ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula tal como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de la Fórmula (I) también están contemplados en el presente documento como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención junto con otros principios activos eficaces para actuar como un agonista del S1P1, o eficaces para tratar o prevenir una enfermedad vascular o enfermedades autoinmunitarias.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) la prevención de la aparición del estado patológico en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico pero todavía no ha sido diagnosticado del mismo; (b) la inhibición del estado patológico, es decir, la detención de su desarrollo; y/o (c) el alivio del estado patológico, es decir, causar la regresión del estado patológico.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos adicionales de carbono asimétricos existir por lo tanto en dos o más formas estereoisómeras. La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros individuales, las formas tautómeras individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos. La separación de los diastereoisómeros puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla estéreoisomera de un compuesto de la presente invención, o una sal o un derivado adecuado del mismo. También puede prepararse un enantiómero individual a partir del correspondiente intermedio ópticamente puro o mediante resolución, tal como mediante una HPLC del correspondiente racemato mediante el uso de un soporte quiral adecuado, o mediante una cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas mediante la reacción del correspondiente racemato con un ácido o una base ópticamente activos adecuados, según sea apropiado. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en una mezcla como en una forma pura o sustancialmente pura.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos con el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general, y sin limitación, algunos isótopos del hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Algunos isótopos del carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, mediante el uso de un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado habitualmente.

También está englobada en la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o coadyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables (denominados conjuntamente en el presente documento materiales "vehículo") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosal o parental incluyendo por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de dosificación unitarias que contienen vehículos, coadyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla de vehículos puede introducirse en una cápsula de gelatina o comprimirse como un comprimido.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden ser procesados de acuerdo con los métodos convencionales de la Farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para su administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica está elaborada preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad en particular del principio activo. Algunos ejemplos de dichas unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad de principio activo de aproximadamente entre 0,5 y 2.000 mg, preferiblemente de aproximadamente entre 0,5 y 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente entre 0,5 y 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la afección del paciente y de otros factores, pero de nuevo, puede ser determinada mediante el uso de métodos rutinarios.

Las cantidades de los compuestos que se van a administrar y el régimen de dosificación para el tratamiento de una enfermedad o afección con los compuestos y/o las composiciones de la presente invención dependen de varios factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto en particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede ser determinado rutinariamente mediante el uso de métodos estándar. Puede ser apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y 1.500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y lo más preferiblemente de entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en entre una y cuatro dosis al día.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan habitualmente con uno o más coadyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquil celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, alcohol polivinílico y/o polivinilpirrolidona, y después comprimirse o encapsularse para su administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

La fase oleosa de las emulsiones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida por ingredientes conocidos, y elaborarse de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos una emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones en crema. Algunos emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de los aceites o las grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que se van a usar en las formulaciones farmacéuticas en emulsión es muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser preferiblemente un producto no graso, antimanchas y lavable con una consistencia adecuada para evitar pérdidas desde los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada mono o dibásicos tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones para su administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o de suspensiones para inyección isotónicas estériles acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles mediante el uso de uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral, o mediante el uso de otros agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros coadyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en el arte farmacéutico. El principio activo también puede administrarse mediante una inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, glucosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización con cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar

(es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, algunos ácidos grasos tales como el ácido oleico hallan uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas puede ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como una esterilización y/o pueden contener coadyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones también pueden comprender coadyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un agente adicional elegido de entre cualquier vehículo, coadyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunas composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos, coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, los tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetil celulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquil ciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Utilidad

El sistema inmunitario humano ha evolucionado para defender el cuerpo de microorganismos, virus y parásitos que pueden provocar infecciones, enfermedades o la muerte. Unos mecanismos reguladores complejos aseguran que los diversos componentes celulares del sistema inmunitario se dirijan a las sustancias o los organismos foráneos, sin provocar daños permanentes o significativos en el individuo. Aunque los acontecimientos desencadenantes no son bien conocidos en este momento, en los estados patológicos autoinmunitarios el sistema inmunitario dirige su respuesta inflamatoria a órganos diana del individuo afectado. Las diferentes enfermedades autoinmunitarias se caracterizan normalmente por un órgano o tejido afectado predominante o inicial; tal como la articulación en el caso de la artritis reumatoide, la glándula tiroides en el caso de la tiroiditis de Hashimoto, el sistema nervioso central en el caso de la esclerosis múltiple, el páncreas en el caso de la diabetes de tipo I, y el intestino en el caso de la enfermedad inflamatoria del intestino. Por lo tanto, se ha observado que los agentes terapéuticos que actúan sobre el sistema inmunitario o sobre ciertos tipos de células del sistema inmunitario (tales como los linfocitos B y los linfocitos T) pueden ser de utilidad en más de una enfermedad autoinmunitaria.

Está bien reconocido en la técnica, incluyendo las referencias bibliográficas mencionadas en el presente documento, que los receptores de la S1P son buenas dianas para una gran diversidad de aplicaciones terapéuticas, incluyendo las enfermedades autoinmunitarias. Los receptores de la S1P suponen buenas dianas farmacológicas porque los receptores individuales son específicos tanto del tejido como de la respuesta. La especificidad tisular de los receptores de la S1P es importante, porque el desarrollo de un agonista o de un antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular en los tejidos que contienen ese receptor, limitando los efectos secundarios no deseados. La especificidad de respuesta de los receptores de la S1P también es importante porque permite el desarrollo de agonistas o de antagonistas que inicien o supriman ciertas respuestas celulares sin afectar a otros procesos. Por lo tanto, son deseables los compuestos que actúan sobre algún miembro de la familia de receptores de la S1P que tienen una actividad disminuida o ninguna actividad sobre otros miembros de la familia, y se espera que puedan proporcionar un efecto terapéutico con un perfil de efectos secundarios mejorado (es decir, una reducción o una eliminación de los efectos secundarios no deseados).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “agonista” en referencia al S1P1, se refiere a un agente que ejerce unos efectos farmacológicos tales como una disminución en la motilidad de los linfocitos T, una disminución en el tráfico de los linfocitos T o una disminución en la salida de los linfocitos T desde los tejidos linfáticos (Rosen et al., *Trends in Immunology*, 28: 102 (2007)).

En virtud de su actividad como agonistas del S1P1, los compuestos de la presente invención son agentes inmunorreguladores útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias crónicas. Los compuestos de la presente invención son útiles para suprimir el sistema inmunitario en los casos en los que la inmunosupresión es necesaria, tales como el rechazo de trasplantes de médula ósea o de órganos, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes sacarina de tipo I, enfermedad inflamatoria del intestino, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide vesicular, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmunitaria, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma.

Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o de un trastorno elegido de entre el grupo que consiste en: transplante de órganos o de tejidos, enfermedad del injerto contra el receptor provocadas por un trasplante, síndromes autoinmunitarios incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunitarias post50 infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, artritis psoriática, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide vesicular, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma crónico o inveterado, asma tardío e hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daños vasculares provocados por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades isquémicas del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celiacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de los glóbulos rojos, anemia aplasica, anemia hipoplásica, purpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad foto alérgica, linfoma cutáneo de linfocitos T, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome aórtico, poliarteritis nodosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de las encías, del periodonto, del hueso alveolar, de la sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia masculina o alopecia senil evitando la pérdida de cabello o proporcionando el crecimiento de cabello y/o promocionando la producción de cabello y el crecimiento de cabello, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezari, enfermedad de Addison, daños por isquemia-reperfusión en órganos producidos después de la conservación, el trasplante o una enfermedad isquémica, choque por endotoxinas, colitis pseudomembranosa, colitis provocada por fármacos o por radiación, insuficiencia renal isquémica aguda, toxinosis provocada por el oxigeno pulmonar o por fármacos, cáncer de pulmón, enfisema de pulmón, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, fibrosis vítrea, quemaduras alcalinas de la córnea, dermatitis eritema multiforme, dermatitis vesicular lineal por IgA y dermatitis cemental, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades provocadas por la contaminación atmosférica, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedades provocadas por la liberación de histamina o de leucotrienos-C_4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis provocada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia, hepatitis vírica B, hepatitis C, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática “aguda y grave”, aumentando el efecto quimioterapéuticos, infección por citomegalovirus, infección por el HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, trauma, dolor neuropático e infecciones bacterianas crónicas.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Otra realización proporciona los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. En otra realización, se proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. En estas realizaciones puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferiblemente, en estas realizaciones, las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias se eligen de entre esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, y como un agente para la

prevención del rechazo de órganos trasplantados. La presente realización incluye la administración de una cantidad con efecto terapéutico de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente efectiva del mismo.

En otra realización, se proporciona al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad vascular. Otra realización proporciona los compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia para el tratamiento de una enfermedad vascular. En otra realización, se proporciona el uso de los compuestos de Fórmula (I) o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad vascular. En estas realizaciones puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferiblemente, en estas realizaciones, la enfermedad vascular se elige de entre aterosclerosis y lesión por reperfusión isquémica.

El tratamiento de las afecciones asociadas con $S1P_1$ puede comprender la administración de compuestos de Fórmula (I) solos o conjuntamente entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales afecciones. Consecuentemente, una “cantidad terapéuticamente eficaz” también pretende incluir una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados que es eficaz para actuar como un agonista del receptor de $S1P_1$. La combinación de los compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. La sinergia, según describen, por ejemplo, Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22: 27 - 55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos administrados en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran por separado como un agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a unas concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de una menor citotoxicidad, de un aumento en la eficacia o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Algunos ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides o glucocorticoides tales como dexametasona, metilprednisolona, prednisolona y prednisona; inhibidores de la PDE4 tales como rolipram, cilomilast, roflumilast y oglemilast; fármacos antinflamatorios supresores de citocinas (CSAID) e inhibidores de la cinasa p38, 4-[1,2-A]quinoxalinas sustituidas con imidazo tal como se divulga en la Patente de EE. UU. Nº 4.200.750; anticuerpos o proteínas de fusión dirigidos a moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD20 tales como RITUXAN®, CD25, CD30, CD40, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA, por ejemplo abatacept (ORENCIA®), belatacept, o sus ligandos, incluyendo CD154 (GP39, o CD40L); anticuerpos contra, proteínas de fusión o receptores solubles de citocinas o de factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF tales como infliximab (REMICADE®), etanorcept (ENBREL®), adalimumab (HUMIRA®), LT, Il-1 tales como anakinra (KINERET®) (un antagonista del receptor de la IL-1), IL-2, IL-4, IL-5,Il-6, tales como CNTO 328 (un anticuerpo quimérico anti-IL- 6), Il-7, Il-8, Il-12, Il-15, Il-16, Il-17, Il-21, Il-23 tales como Ustekinumab (un anticuerpo monoclonal humano anti-IL- 12/23) e interferones tales como interferón beta la (AVONEX®, REBIF®), interferón beta 1b (BETASERON®); antagonistas del receptor de integrina tales como TYSABRI®; agentes poliméricos tales como acetato de glatiramer (COPAXONE®); sulfasalazina, mesalamina, hidroxicloroquina, fármacos antinflamatorios no esteroideos (AINES) tales como salicilatos incluyendo ácido acetilsalicílico, salsalato y salicilato de magnesio, y no salicilatos tales como ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, celecoxib y rofecoxib; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, mercaptopurina, leflunomida, ciclosporina, micofenololato, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de la translocación nuclear, tales como deoxispergualina (DSG); productos que contienen oro tales como auronofina; penicilamina y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los anteriores otros agentes terapéuticos, cuando se emplean junto con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el documento *Physicians' Desk Reference* (PDR) o determinadas de otro modo por un experto habitual en la técnica. En los métodos de la presente invención, dichos otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención.

Métodos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por el experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante el uso de los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Algunos métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

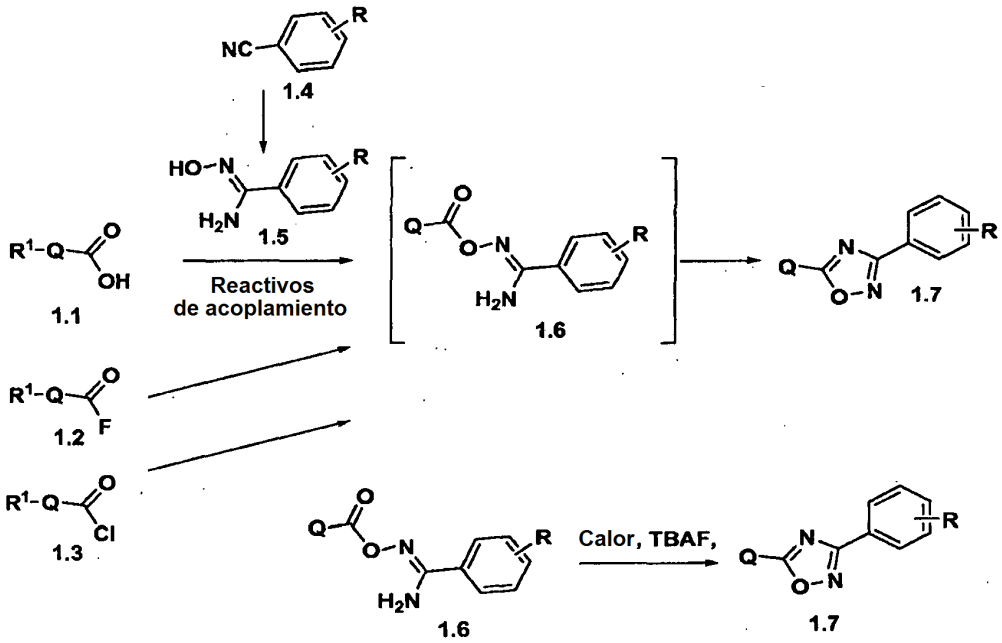
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante el uso de las reacciones y las técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados, y son adecuados para que se realicen las transformaciones. También debe entenderse que, en la descripción de los métodos sintéticos descritos, a continuación, todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de trabajo, se eligen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deberían ser fácilmente reconocidas por el experto en la técnica. El experto en la técnica de la síntesis orgánica

comprenderá que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Dichas restricciones en los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente apreciables por el experto en la técnica, y por lo tanto deben usarse entonces métodos alternativos. Esto requerirá algunas veces una valoración para modificar el orden de las etapas sintéticas o para elegir un esquema de proceso en particular con respecto a otro, con objeto de obtener un compuesto deseado de la invención. También reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una referencia imprescindible que describe las muchas alternativas para el profesional cualificado es Greene et al. (*Protective Groups In Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley & Sons (1999)).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante referencia a los métodos ilustrados en los siguientes Esquemas. Como se muestra en los mismos, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la Fórmula (I). Se entenderá que puede producirse cualquier compuesto de Fórmula (I) mediante los esquemas y mediante la adecuada elección de los reactivos con una sustitución apropiada. Los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser fácilmente elegidos por el experto habitual en la técnica. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden ser preparados fácilmente el experto habitual en la técnica. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en cualquier otra parte de la memoria descriptiva.

Tal como se muestra en el esquema 1, los compuestos de oxadiazol de la presente invención (1,7) pueden prepararse a través de la reacción de ácidos carboxílicos (1,1) con N'-hidroxibencimidamidas (1,5) (que se preparan a partir de los correspondientes benzonitrilos (1,4)) usando diversos reactivos de acoplamiento (por ejemplo, EDC, HOBt, BOP, BOP-Cl). Como alternativa, las N'-hidroxibencimidamidas pueden hacerse reaccionar con fluoruro de ácido (1,2) o compuestos de cloruro de ácido (1,3). En cada caso, las N'-aciloxibencimidamidas (1,6) inicialmente formadas pueden convertirse de forma espontánea en los oxadiazoles bajo las condiciones de reacción. En los casos en los que la N'-aciloxibencimidamida (1,6) no se cicla de forma espontánea, esta puede aislarse y someterse a condiciones de reacción para efectuar la ciclodeshidratación a (1,7). Tales condiciones incluyen calentamiento (o bien convencional o bien por microondas), o tratamiento con una fuente de fluoruro (tal como fluoruro de tetrabutilamonio).

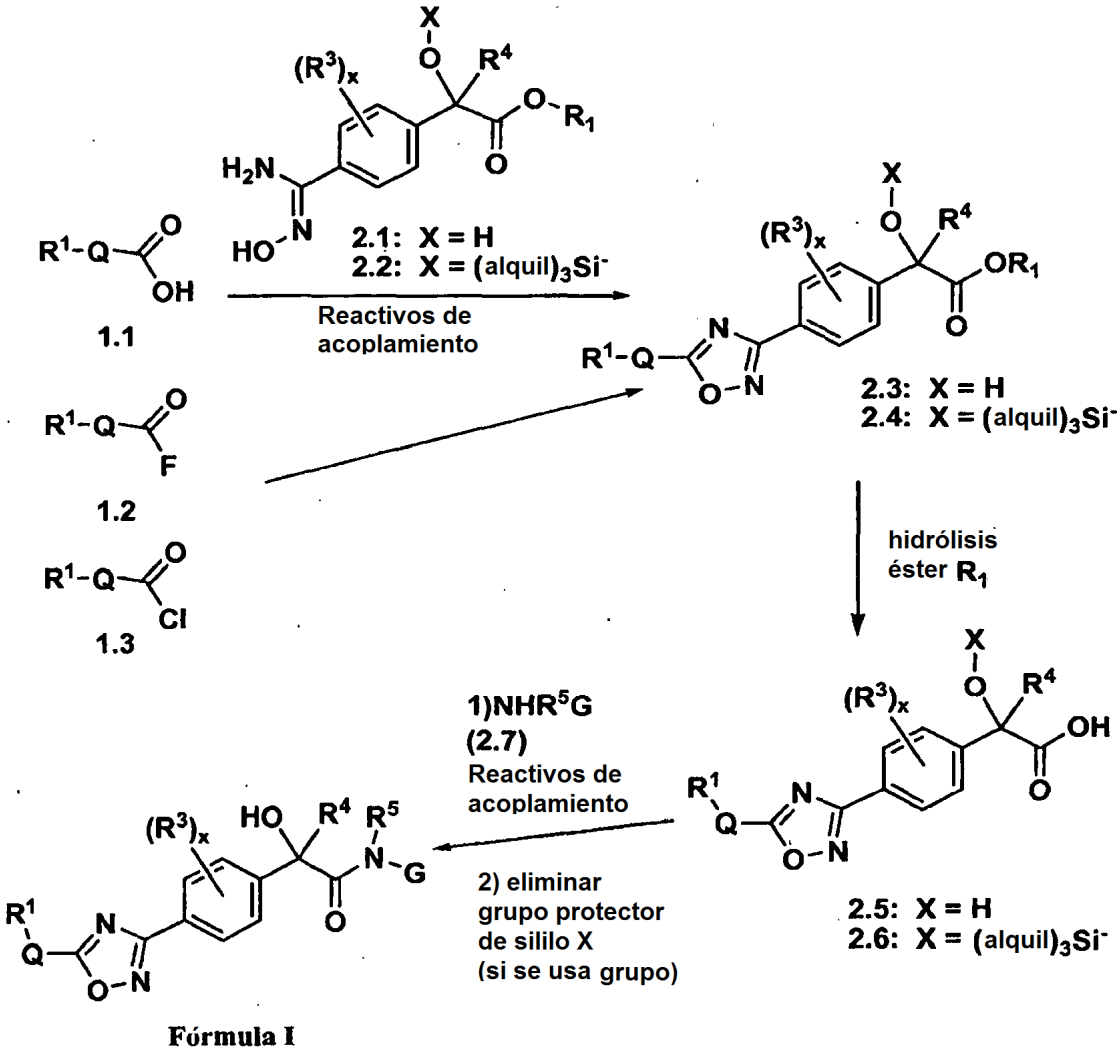
Esquema 1



Tal como se muestra en el esquema 2, compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a través de la reacción de ácidos (1,1), fluoruros de ácido (1,2), o cloruros de ácido (1,3) con una N'-aciloxibencimidamidas (2,1) y (2,2) completamente funcionalizada por medio de unos medios que se han descrito en lo que antecede para producir compuestos (2,3) y (2,4), respectivamente. En muchos casos, la protección de sililo de (2,2) no es necesaria y la secuencia de reacciones en el esquema 2 puede realizarse con (2,1) para proporcionar compuestos de Fórmula (I). Por lo tanto, el éster de (2,3) puede hidrolizarse para dar (2,5). Por ejemplo, cuando R^1 es un éster de alquilo, el tratamiento con un ácido fuerte en agua (por ejemplo, HCl) o la hidrólisis con base (por ejemplo, NaOH) proporcionará el correspondiente ácido carboxílico (2,5). Este carboxilato (2,5) puede acoplarse a continuación por medio de diversos reactivos de acoplamiento (por ejemplo, EDC, HOBt, BOP y BOP-Cl) con amina (2,7) para dar

directamente compuestos de Fórmula (I). Si se usara un grupo protector de sililo (X = alquil$_3$Si), el compuesto (2,4) puede hidrolizarse para dar (2,6). Este carboxilato (2,6) puede acoplarse a continuación por medio de diversos reactivos de acoplamiento (por ejemplo, EDC, HOBt, BOP, BOP-Cl) con amina (2,7) seguido por una etapa de desprotección de sililo ("etapa 2") para proporcionar compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, cuando X es un grupo protector de trialquilsililo, puede retirarse la protección de sililo de este usando un ácido acuoso fuerte o fluoruro de tetrabutilamonio para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

Esquema 2

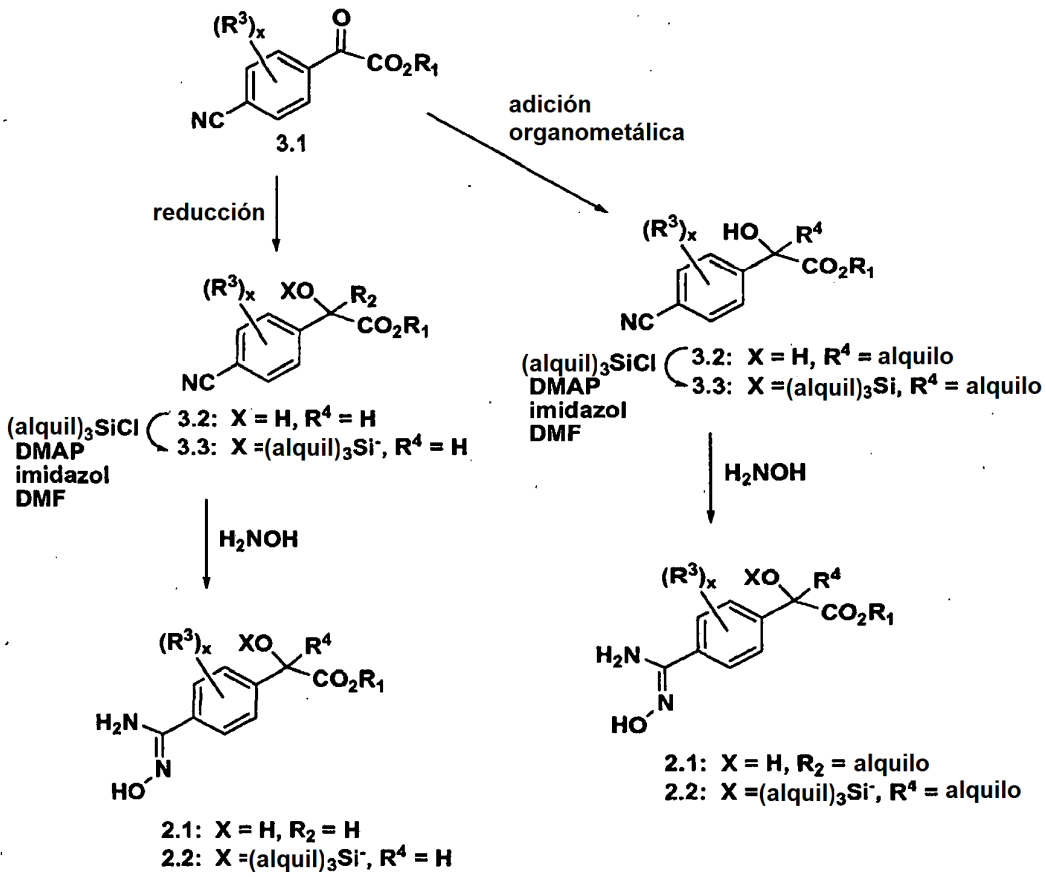


Como alternativa, los productos intermedios avanzados (2,1) y (2,2) también pueden producirse tal como se describe en el esquema 3. El cetoéster (3,1) puede reducirse, por ejemplo, con $NaBH_4$ (o hidrogenación) para proporcionar el hidroxiéster (3,2, R^4 = H) (para una reducción asimétrica de este tipo, véase: Sun, X. et al., *Chem. Eur. J.*, 15 : 7302 (2009)). Este hidroxiéster (3,2, R^4 = H) puede hacerse reaccionar con hidroxilamina o sus sales para proporcionar N'-hidroxibencimidamida (2,1, R^4 = H). Para la síntesis de otra N'-hidroxibencimidamida (2,2, R^4 = H), el hidroxiéster (3,2, R^4 = H) puede protegerse, por ejemplo, con un cloruro de trialquilsililo para dar silil éter (3,3, R^4 = H). Este silil éter (3,3, R^4 = H) puede hacerse reaccionar con hidroxilamina o sus sales para proporcionar N'-hidroxibencimidamida (2,2, R^4 = H).

Además, el alcohol terciario (2,1, R^4 = alquil) también puede producirse tal como se muestra en el esquema 3. Por lo tanto, el cetoéster (3,1) puede hacerse reaccionar con un reactivo organometálico, por ejemplo con $TiMeCl_3$ (véase, Reetz, M. T. et al., *Tetrahedron*, 42 : 2931 - 2935 (1986)), para proporcionar el hidroxiéster (3,2, R^4 = Me) (para una adición asimétrica de este tipo, véase: Yazaki, R. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 131 : 3195 - 3197 (2009)). Este hidroxiéster (3,2, R^4 = alquil) puede hacerse reaccionar con hidroxilamina o sus sales para proporcionar N'-hidroxibencimidamida (2,1, R^4 = alquilo). Para la síntesis del análogo de silil éter, el hidroxiéster (3,2, R^4 = alquil) puede protegerse, por ejemplo, con un cloruro de trialquilsililo para dar el silil éter (3,3, R^4= alquilo). Este silil éter (3,3, R^4 = alquil) puede hacerse reaccionar con hidroxilamina o sus sales para proporcionar N'-hidroxibencimidamida

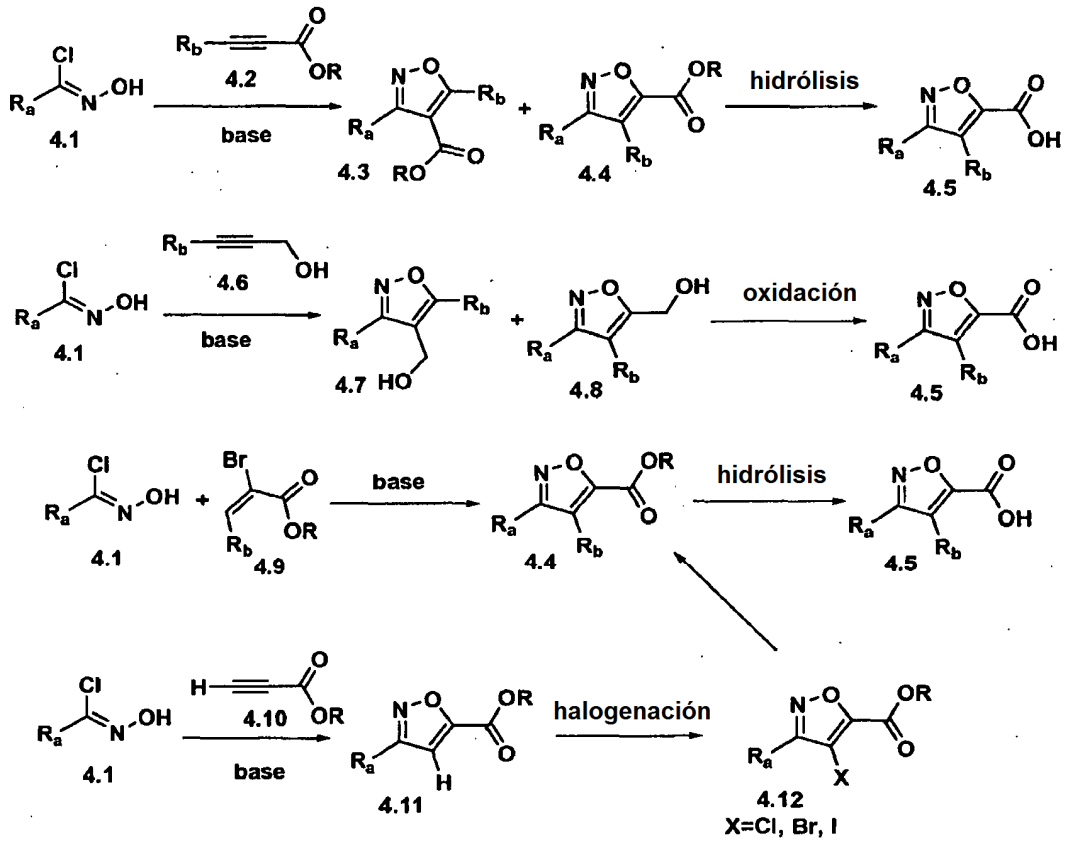
(2,2, R^4 = alquilo).

Esquema 3



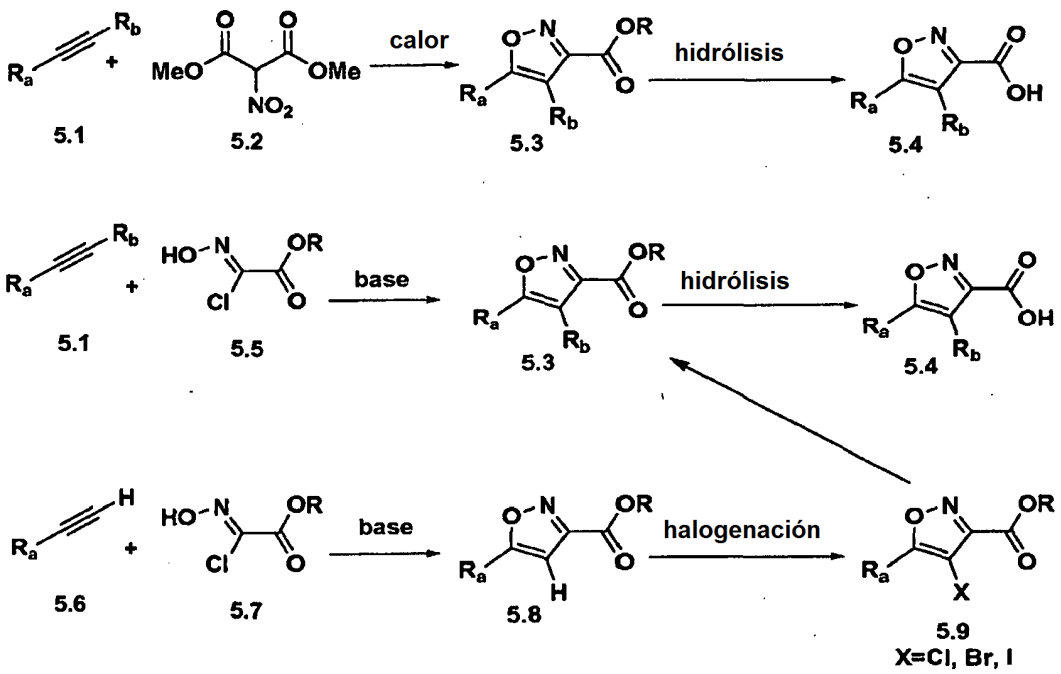
Los fragmentos de ácido carboxílico (1,1) de la presente invención pueden prepararse por diversos métodos, incluyendo los que se ilustran en el esquema 4 para los isoxazoles que portan el grupo ácido carboxílico en la posición 5. La reacción de cloro-oxima (4,1) con propiolatos sustituidos (4,2) bajo condiciones básicas proporciona una mezcla de isoxazol carboxilatos (4,3/4,4) en general a favor del regioisómero (4,3). Después de la separación de los isómeros (tal como por cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativa de fase inversa), (4,4) puede hidrolizarse para dar el ácido isoxazol carboxílico (4,5) requerido. La reacción de cloro-oxima (4,1) con alcoholes propargílicos sustituidos (4,6) bajo condiciones básicas proporciona una mezcla de isoxazol carboxilatos (4,7/4,8) en general a favor del isómero (4,8). Después de la separación de los isómeros (tal como por cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativa de fase inversa), (4,8) puede oxidarse para dar el ácido (4,5). Los ésteres (4,4) también pueden obtenerse de forma regioselectiva a través de la reacción de (4,1) con 2-bromo-acrilatos sustituidos (4,9). Cuando las cloro-oximas (4,1) se hacen reaccionar con los propiolatos no sustituidos (4,10), los isoxazoles (4,11) se producen de forma regioselectiva. La posición de isoxazol no sustituida puede convertirse a continuación en un derivado halogenado (4,12) que puede usarse a continuación para transformaciones adicionales incluyendo pero sin limitarse a reacciones de inserción o reacciones de acoplamiento cruzado de metal de transición.

Esquema 4



En el esquema 5 se ilustran enfoques para los isoxazoles que portan el grupo ácido carboxílico en la posición 3. Los ésteres isoxazol-3-carboxilícos (5,3) pueden prepararse a partir de la reacción de los alquinos internos (5,1) con el 2-nitromalonato de dimetilo (5,2) bajo condiciones de descomposición térmica (calentamiento en un disolvente inerte o puro) o reacción con las cloro-oximas (5,5) bajo condiciones básicas. La hidrólisis de los ésteres (5,3) entonces proporciona los ácidos (5,4). La reacción de los alquinos terminales (5,6) con las cloro-oximas (5,7) conduce a unos ésteres de isoxazol que carecen de sustitución en la posición 4. La posición de isoxazol no sustituida puede convertirse a continuación en un derivado halogenado (5,9) que puede usarse a continuación para transformaciones adicionales incluyendo pero sin limitarse a reacciones de inserción o reacciones de acoplamiento cruzado de metal de transición.

Esquema 5



Abreviaturas

	AcOH	ácido acético
	BOC	carbamato de t-butilo
	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(trimetilamino) fosfonio
	BOP-C1	cloruro bis-(2-oxo-3-oxazolidinil) fosfínico
	DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida
	DMAP	N,N-Dimetilpiridina-4-amina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	h	hora u horas
	HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HCl	ácido clorhídrico
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	HMPA	triamida hexametilfosforosa
	IPA	alcohol isopropílico
	i-PrOH	alcohol isopropílico
	CL/EM	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
	m-CPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de media presión
	EM	espectroscopía de masas
	NaOH	hidróxido de sodio
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd2(dba)3	tris-(dibencilidenoacetona) de dipaladio
	Ph	Fenilo
	t. a.	temperatura ambiente
	SEM	trimetilsililoxietoximetilo
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TEA	trietilamina

TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS-Cl	clorotrimetilsilano

Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan únicamente como ilustración. A partir del análisis anterior y de los ejemplos, el experto en la técnica puede establecer las características esenciales de la invención, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a varios usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos establecidos en el presente documento, sino que más bien está definida por las reivindicaciones anexas a la misma.

Las abreviaturas y los símbolos químicos, así como las abreviaturas y los símbolos científicos, tienen sus significados habituales y acostumbrados, salvo que se especifique de otro modo. Las abreviaturas adicionales empleadas en los ejemplos y en cualquier otra parte de esta memoria descriptiva se han definido en lo que antecede. Los intermedios habituales son generalmente útiles para la preparación de más de un ejemplo y están identificados secuencialmente mediante el uso de números romanos (por ejemplo, Intermedio I, Intermedio II, etc.) y están abreviados como Int-1, Int-2, etc. En algunos casos, la preparación de los intermedios habituales puede requerir múltiples etapas de preparación. Cada etapa está identificada por el intermedio habitual y la etapa, por ejemplo, Int- I-A, Int-I-B, y así sucesivamente. Los compuestos de los ejemplos están identificados por el ejemplo y la etapa en los que fueron preparados (por ejemplo, “1-A” o “Preparación 1A” representa el ejemplo 1, etapa A) o únicamente por el ejemplo cuando el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, “1” representa el compuesto del título del ejemplo 1). En algunos casos se describen preparaciones alternativas de los intermedios o de los ejemplos. Frecuentemente, los químicos expertos en la técnica de síntesis pueden diseñar preparaciones alternativas que pueden ser deseables basándose en una más consideraciones tales como un tiempo de reacción más corto, unos materiales de partida más baratos, facilidad de operación, tratable mediante catálisis, accesibilidad a una instrumentación especializada y un menor número de etapas lineales. La intención de describir preparaciones alternativas es permitir adicionalmente la preparación de los ejemplos de la presente invención.

Aquellos experimentos que específicamente se llevaron a cabo en un microondas se realizaron en un microondas SmithSynthesizer fabricado por Personal Chemistry o en un DISCOVER® fabricado por CEM corporation. Los hornos de microondas generan una temperatura que puede elegirse para que esté entre 60 - 250 ºC. Los microondas controlan automáticamente la presión, que es de 0 - 300 PSI. Se indican los tiempos de mantenimiento de la reacción de los puntos de establecimiento de temperatura.

La purificación con gel de sílice se realizó en un instrumento de cromatografía líquida de media presión Isco Companion mediante el uso de cartuchos de gel de sílice preempaquetados Redi-Sep) de Isco (12 g, 24 g, 40 g, 80 g, 120 g, 220, 330 g apropiados para la escala de la purificación) mediante el uso de los gradientes de disolvente descritos en cada ejemplo, aunque en la mayoría de los casos, del 0 - 100 % de EtOAc en hexanos (o del 25 - 100 %) durante 25 minutos.

Los datos de los tiempos de retención indicados para cada ejemplo usan uno de los cinco siguientes métodos analíticos generales de HPLC. Todos los productos se analizaron mediante el uso del Método A, salvo que se indique de otro modo:

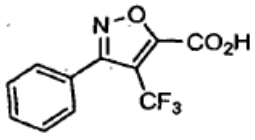
Método A: Columna: Waters Sunfire C18, partículas de 3,5 µm (de 3,0 x 150 mm); del 10 - 100 % de gradiente de B durante 12 min, después mantener durante 3 minutos al 100 % de B. Fase móvil A = 0,05 % de TFA en CH_3CN : agua (10 : 90), Fase móvil B = 0,1 % de TFA en CH_3CN : agua (90 : 10); Caudal = 0,5 ml/min; detección uv a 220 nM.
Método B: Columna: Xbridge Fenil C18, partículas de 3,5 µm (de 3,0 x 150 mm); del 10 - 100 % de gradiente de B durante 12 min, después mantener durante 3 minutos al 100 % de B. Fase móvil A = 0,05 % de TFA en CH_3CN : agua (10 : 90), Fase móvil B = 0,1 % de TFA en CH_3CN : agua (90 : 10); Caudal = 0,5 ml/min; detección uv a 220 nM.
Método C: idéntico al Método A con una detección uv a 254 nM.
Método D: idéntico al Método B con una detección uv a 254 nM.
Método E: Columna: Mac-mod Halo C18, de 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: 5 : 95 de acetonitrilo : agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 90 : 10 de acetonitrilo : agua con acetato amónico10 mM; Temperatura: 35 ºC; Gradiente: B al 0 - 100 % durante 4 minutos, después mantener durante 1 min al 100 % de B; caudal = 4 ml/min; detección uv a 220 nM.

Los métodos de HPLC preparativa usan uno de los siguientes métodos, salvo que se indique de otro modo en el ejemplo específico. Método 1: Columna: PHENOMENEX® Luna C18, partículas de 5 µm (de 21,2 x 250 mm) o establecido de otro modo, Guarda Columna: ninguna; Fase móvil A: 90 % agua con un 10 % de MeOH y un 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 90 % de MeOH con un 10 % de agua un 0,1 % de TFA; Gradiente: B al 0 - 100 % durante 30

minutos; Caudal: 15 ml/min, detección uv a 220 nM. Método 2: Columna: PHENOMENEX® Luna C18, partículas de 5 µm (de 21,2 x 250 mm; Guarda Columna: ninguna; Fase móvil A: 5 : 95 de acetonitrilo : agua con un 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95 : 5 de acetonitrilo : agua con un 0,1 % de TFA; Gradiente: B al 0 - 100 % durante 30 minutos; flujo: 20 ml/min, detección uv a 220 nM.

Preparación de Producto intermedio I

(Ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico)



(Int-I)

Preparación de Int-I-A: 4,4,4-Trifluorobut-2-in-1-ol

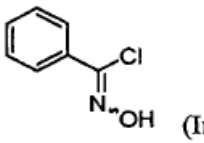
(Int-I-A)

A una solución de diisopropilamina (24,7 ml, 176 mmol) en éter (100 ml) a -78 ºC se añadió una solución 10 M de butil-litio en éter (17,6 ml, 176 mmol) a lo largo de 5 min. Después de 10 min a -78 ºC, se añadió 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (14,0 g, 80 mmol) a la solución de color amarillo pálido. Después de 10 min adicionales, se añadió paraformaldehído (2,40 g, 80 mmol), se retiró el baño de hielo seco, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A medida que la mezcla de reacción se acercaba a la temperatura ambiente, se volvió de color oscuro. La reacción se extinguió con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (100 ml), se diluyó con éter (500 ml), se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (2 x 100 ml), se lavó con salmuera 100 ml, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó un líquido oscuro que se destiló a bajo-vacío (~ 50 Torr (6,66 kPa), ~ 50 ºC) para dar 4,4,4-trifluorobut-2-in-1-ol (7,1 g, 57,2 mmol, 72 % de rendimiento) como un líquido de color amarillo pálido. RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,31 (s. a., 1 H) y 4,38 - 4,42 (m, 2 H).

Preparación alternativa de Int-I-A: 4,4,4-Trifluorobut-2-in-1-ol

A una solución de éter (presecado sobre sulfato de magnesio) de fenantrolina (2,16 mg, 0,012 mmol) (indicador) a -78 ºC bajo nitrógeno se añadió una solución 2 M de n-butil-litio en pentano. Inmediatamente apareció un color naranja. Se burbujeó gas trifluorometilacetileno a través de la solución a -78 ºC. Después de ~ 4 min de introducción de gas, el color naranja desapareció casi por completo, la solución de reacción se volvió turbia (debido a cierta precipitación), y persistió un color naranja claro pálido. Se añadió paraformaldehído, y el baño de hielo seco/isopropanol se retiró después de 5 min y se remplazó por un baño de hielo a 0 ºC. La agitación se continuó durante 45 min, se retiró el baño de hielo, y la agitación se continuó durante 1,25 h adicionales. El matraz de reacción se sumergió en un baño de hielo a 0 ºC, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20,0 ml). Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con agua (2x), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a bajo-vacío (~ 50 Torr (6,66 kPa)) sin calor proporcionó un líquido de color marrón oscuro que se purificó mediante destilación de vacío (~ 50 Torr (6,66 kPa), ~ 50 ºC) para dar 4,4,4-trifluorobut-2-in-1-ol (7,1 g, 57,2 mmol, 72 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

Preparación de Int-1-B: Cloruro de N-hidroxibencimidoílo



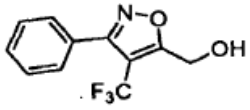
(Int-I-B)

Este compuesto se preparó de acuerdo con el método de Liu, K. C. et al., *J. Org. Chem.*, 45 : 3916 - 1918 (1980).

A una solución homogénea, incolora de (E)-benzaldehído oxima (24,4 g, 201 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) a temperatura ambiente se añadió N-clorosuccinimida (26,9 g, 201 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. Durante cada adición, la mezcla de reacción se volvió de color amarillo y a continuación volvió gradualmente a casi incolora. Adicionalmente, se anotó una exoterma con cada porción añadida. *(Es extremadamente importante asegurarse de que la reacción se inicia tras la adición de primer ~ 1/5 de la NCS; un baño de hielo se encontraba fácilmente*

disponible.). Después de que se hubiera completado la adición, la mezcla de reacción homogénea se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 250 ml de agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), se lavaron con una solución acuosa al 10 % de cloruro de litio (2 x 100 ml), y se lavaron con salmuera (100 ml). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con éter (100 ml), y las fases orgánicas combinadas (400 ml) se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó cloruro de (Z)-N-hidroxibencimidoílo (30,84 g, 198 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido, afelpado. El producto tenía un tiempo de ret. de HPLC = 1,57 min.-Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min); Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H_2O, 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H_2O, 0,1 % de TFA. CL/EM M + 1 = 155,8. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,30 - 7,64 (m, 3 H), 7,73 - 7,87 (m, 2 H), y 12,42 (s, 1 H).

Preparación de Int-I-C: 3-Fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metanol

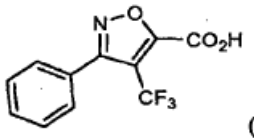


(Int-I-C)

A una mezcla homogénea, de color amarillo pálido de cloruro de N-hidroxibencimidoílo (5,50 g, 35,4 mmol) y 4,4,4-trifluorobut-2-in-1-ol (5,46 g, 39,6 mmol) en dicloroetano (85 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml a 70 ºC se añadió trietilamina (9,85 ml, 70,7 mmol) en 22 ml de dicloroetano a lo largo de 2,5 h a través de un embudo de adición (el primer ~ 50 % a lo largo de 2 h y el 50 % restante a lo largo de 0,5 h). Después de que se hubiera completado la adición, la mezcla de reacción estaba completa por HPLC (el tiempo total a 70 ºC era de 3 h). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (100 ml), se recogió y la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El análisis indicó que la mezcla de producto se componía de una mezcla 86 : 14 del regioisómero deseado (Int-I-C), (3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metanol, y el regioisómero no deseado, (3-fenil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-il)metanol. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexano (1 % para empaquetar y carga-5 %-9 %-12 %) para proporcionar (3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metanol (5,34 g, 21,96 mmol, 62,1 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. El compuesto tenía un tiempo de ret. de HPLC = 1,91 min-Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min); Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H_2O, 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H_2O, 0,1 % de TFA. CL/EM M + 1 = 244,2. RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,21 (s. a., 1 H), 4,97 (s, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 3 H), y 7,65 (d, *J* = 6,60 Hz, 2 H).

Preparación alternativa de Int-I: Ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico



(Int-I)

Preparación de reactivo de Jones

A una solución homogénea, de color naranja de trióxido de cromo (12,4 g, 0,123 mol) en agua (88,4 ml) a 0 ºC se añadió ácido sulfúrico (10,8 ml) gota a gota a través de embudo de adición a lo largo de 30 min con agitación. El embudo de adición se enjuagó con agua (1 ml) para dar una solución 1,23 M de reactivo de Jones (0,123 mol de reactivo en 100 ml de disolvente).

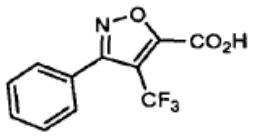
A una solución de (3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metanol (5,24 g, 21,6 mmol) en acetona (75 ml) a temperatura ambiente (sumergida en un baño de agua) se añadió reactivo de Jones (43,8 ml, 53,9 mmol) a través de embudo de adición lentamente a lo largo de 1,5 h. La mezcla de reacción oscura se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Mediante HPLC, la reacción estaba completa al 93 %. Se añadieron 0,5 equivalentes adicionales (9 ml) del reactivo de Jones. Después de 1 h, la reacción estaba completa al 95 %. Después de 3 h adicionales, la reacción estaba completa al 96 %. Se añadieron 0,5 equivalentes adicionales (9 ml) del reactivo de Jones. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h adicionales. Mediante HPLC, la reacción estaba completa al 97 %. Se añadió alcohol isopropílico (6 ml), y la mezcla se agitó durante 90 min, para dar como resultado un precipitado de color verde oscuro. La mezcla se diluyó con éter (600 ml), se lavó con una solución acuosa al 2 % de hidrogenosulfito de sodio (5 x 100 ml), y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (2 x 100 ml). Mediante HPLC, no había ningún producto adicional en la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se lavaron con una solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (100 ml), y la fase orgánica se añadió a las fases orgánicas anteriores. La solución se concentró a presión reducida para dar ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico como un sólido de color blanco apagado. El sólido se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con una solución acuosa al 2 % de hidrogenosulfito de sodio, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico (3,84 g, 14,93 mmol, 69,3 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. El producto tenía una pureza del 96 % mediante HPLC con un tiempo de ret. = 1,60 min-Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min); Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H_2O, 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H_2O, 0,1 % de TFA. CL/EM M + 1 = 258,2.

La fase acuosa de hidrogenosulfito de sodio contenía aún una cantidad significativa de producto. La fase de salmuera no contenía ningún producto adicional y se desechó. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio, se ajustó el pH a ~ 3,5, y la solución se extrajo con éter (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico adicional (1,12 g, 4,36 mmol, 20,21 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. El producto tenía una pureza de >99 % mediante HPLC con un tiempo de ret. = 1,60 min-Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min); Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H_2O, 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H_2O, 0,1 % de TFA. CL/EM M + 1 = 258,1. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 - 7,63 (m, 5 H).

Los productos se combinaron para dar 4,96 g (90 % de rendimiento) de ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico o Int-1.

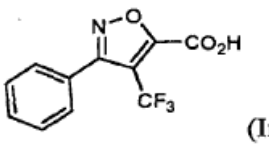
Preparación alternativa de Int-I: Ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico a partir de (3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metanol



(Int-I)

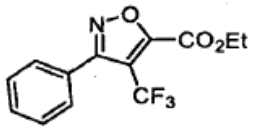
Una mezcla de (3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)metanol (2,1 g, 8,64 mmol), TEMPO (0,094 g, 0,604 mmol), y un tampón de fosfato de sodio (0,67 M) (32,2 ml, 21,59 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se calentó hasta 35 ºC. Se preparó y se usó una solución reciente de tampón de fosfato de sodio (40 ml, pH ~ 6,5) que se componía de una solución 1 : 1 de NaH_2PO_4 (20 ml, 0,67 M) y Na_2HPO_4 (20 ml, 0,67 M). Soluciones de clorito de sodio (3,91 g, 34,5 mmol) en agua (4,5 ml) y blanqueador (4,3 ml, 6 % en peso) se añadieron simultáneamente a lo largo de 40 min. La reacción se monitorizó mediante HPLC, y después de 2 h, quedaba ~ 30 % del material de partida. Después de 6 h, quedaba el 10 %. Se añadió blanqueador adicional (100 µl), y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió blanqueador adicional (100 µl). La mezcla resultante se dejó agitar a 35 ºC durante 2 h adicionales. HPLC indicó una conversión completa. La reacción se extinguió mediante adición lenta de una solución de sulfito de sodio (2,07 ml, 43,2 mmol) en agua (90 ml) a 0 ºC, para dar como resultado la desaparición del color de reacción marrón. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo acuoso restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (8 ml), se lavaron con salmuera (8 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico (2,2 g, 8,55 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

Preparación alternativa de ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico a partir de 4,4,4-trifluorobut-2-inoato (Int-I)



(Int-I)

Preparación de Int-I-D: 3-Fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo

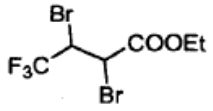


(Int-I-D)

A una mezcla de color amarillo pálido de cloruro de (Z)-N-hidroxibencimidoílo (1,04 g, 6,68 mmol) y 4,4,4-trifluorobut-2-inoato de etilo (1,238 g, 7,45 mmol) en dietil éter (20 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (1,86 ml, 13,4 mmol) a lo largo de 15 min, para dar como resultado un precipitado. Después de que se hubiera completado la adición, la suspensión de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción heterogénea se filtró a presión reducida para retirar la sal de clorhidrato de trietilamina, y el filtrado se concentró para dar la mezcla de producto como un aceite viscoso, de color amarillo oscuro (2,03 g). Mediante HPLC, la mezcla de reacción se componía de una mezcla del regioisómero deseado, 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo, y el regioisómero no deseado, 3-fenil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxilato de etilo, en una relación de aproximadamente 15 : 85. La mezcla de compuesto se disolvió en hexano y se sonicó durante 5 min El hexano se separó por decantación, y se encontró que el residuo oleoso, de color rojo oscuro tenía solo trazas de producto mediante HPLC. El hexano se retiró a presión reducida, y el residuo (1,89 g) se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones deseadas que contenían 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo se concentraron, y el residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo (0,087 g, 0,305 mmol, 4,6 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. El compuesto tenía un tiempo de ret. de HPLC = 2,88 min-Columna: CHROMOLITH ® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min); Disolvente A= 10 % de MeOH, 90 % de H_2O, 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H_2O, 0,1 % de TFA. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (t, *J* = 7,15 Hz, 3 H), 4,53 (q, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 7,48 - 7,55 (m, 3 H), y 7,58 (d, *J* = 7,53 Hz, 2 H).

Preparación alternativa de Int-I-D: Ácido etil-3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico a partir de 4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo

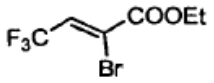
Preparación de Int-I-E: 2,3-Dibromo-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo:



(Int-I-E)

Se añadió bromo (18,4 ml, 357 mmol) gota a gota a lo largo de 30 minutos a una solución de (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (50 g, 297 mmol) comercialmente disponible en tetracloruro de carbono (50 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución de color rojo oscuro resultante se sometió a reflujo durante 4 horas. Se añadió bromo adicional (2 ml) y se continuó el calentamiento hasta que el análisis de HPLC mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar aceite de color marrón claro que se usó en la etapa siguiente sin purificación. HPLC (XBridge 5m C18 4,6 x 50 mm, 4 ml/min, disolvente A: 10 % de MeOH/agua con 0,2 % de H_3PO_4, disolvente B: 90 % de MeOH/agua con 0,2 % de H_3PO_4, gradiente con 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos): 2,96 y 3,19 minutos.

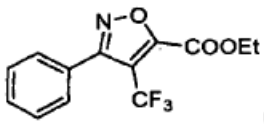
Preparación de Int-I-F (Z/E): 2-Bromo-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo:



(Int-I-F)

A una solución de 2,3-dibromo-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo (Int-1-E) en hexano (200 ml) enfriada hasta 0 ºC se añadió trietilamina (49,7 ml, 357 mmol) gota a gota a lo largo de 35 minutos, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales hasta que CL indicó una conversión completa. El sólido se filtró y se enjuagó con hexano (3 x 50 ml), y el filtrado se concentró y se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice corta eluyendo con un 10 % de acetato de etilo/hexano para dar (Z/E)-2-bromo-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (65,5 g, 265 mmol, 89 % de rendimiento para dos etapas) como aceite incoloro. Como alternativa, el producto bruto puede purificarse mediante destilación (85 ºC/~ 60 mmHg (8,00 kPa)). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,41 (q, 1 H, *J* = 7,28 Hz), 4,35 (q, 2 H, *J* = 7,11 Hz), 1,38 (t, 3 H, *J* = 7,15 Hz); HPLC (XBridge 5µ C18 4,6 x 50 mm, 4 ml/min, disolvente A: 10 % de MeOH/agua con 0,2 % de H_3PO_4, disolvente B: 90 % de MeOH/agua con 0,2 % de H_3PO_4, gradiente con 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos): 3,09 minutos.

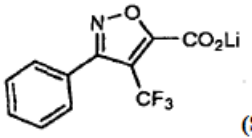
Preparación alternativa de Int-I-D: 3-Fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo



(Int-I-D)

(Z/E)-2-Bromo-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo, Int-I-F, (39,7 g, 161 mmol) y cloruro de N-hidroxibencimidoílo (30 g, 193 mmol) se disolvieron en acetato de etilo (150 ml). Se añadió cloruro de indio (III) (8,89 g, 40,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente bajo N_2. Hidrogenocarbonato de potasio (32,2 g, 321 mmol) se añadió a la mezcla de reacción que se dejó agitar durante la noche durante 14 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró *in vacuo.* El residuo se resuspendió en 300 ml de hexano y se agitó durante 10 minutos, a continuación, se filtró. La torta del filtro se lavó con hexano (3X30 ml) y el filtrado combinado se concentró *in vacuo* para dar el producto bruto, que se purificó adicionalmente con cromatografía ultrarrápida generando 33 g de producto (72 %) como aceite de color amarillento claro como una mezcla del isómero deseado Int-I-D e isómero no deseado 3-fenil-5-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxilato de etilo en una razón de ~ 30/1. EM *m/e* 286,06 ($M+H^+$); RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,56 (m, 5 H), 4,53 (q, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 1,46 (t, 3 H, *J* = 7,2 Hz); HPLC (XBridge 5u C18 4,6 x 50 mm, 4 ml/min, Disolvente A: 10 % de MeOH/agua con 0,2 % de H_3PO_4, Disolvente B: 90 % de MeOH/agua con 0,2 % de H_3PO_4, gradiente con 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos): 3,57 minutos.

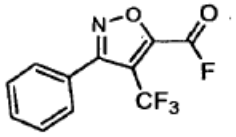
Preparación de sal de Li de Int-I: Ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico, sal de litio



(Sal de Li de Int-I)

Una mezcla de 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxilato de etilo (Int-I-D, 0,085 g, 0,298 mmol) e hidróxido de litio hidratado (0,013 g, 0,298 mmol) en metanol (2,0 ml), y agua (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico, sal de litio (0,079 g, 0,299 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. El compuesto tenía un tiempo de ret. de HPLC = 1,72 min-Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min); Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H_2O, 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H_2O, 0,1 % de TFA. CL/EM M + 1 = 258,0. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 - 7,57 (m, 3 H) y 7,58 - 7,62 (m, 2 H).

Preparación de Int-I-G: Fluoruro de 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carbonilo

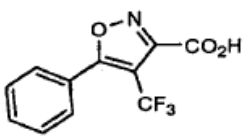


(Int-I-G)

A una mezcla de ácido 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carboxílico (3,00 g, 11,7 mmol) y piridina (1,132 ml, 14,0 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazina (fluoruro cianúrico) (1,18 ml, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con diclorometano (300 ml), se lavó con una solución helada de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (2 x 100 ml), y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (200 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar fluoruro de 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carbonilo (2,91 g, 11,2 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite viscoso, de color amarillo. Se descubrió que el producto reaccionaba fácilmente con metanol y con el análisis se caracterizó como el éster metílico, que tenía un tiempo de ret. de HPLC = 2,56 min-Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min); Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H_2O, 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H_2O, 0,1 % de TFA. CL/EM M + 1 = 272,3 (éster metílico).

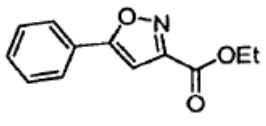
Preparación de Producto intermedio II

5-Fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo



(Int-II)

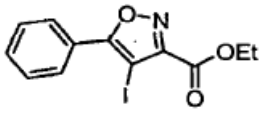
Preparación de Int-II-A: 5-Fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo



(Int-II-A)

A una mezcla de (Z)-2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (3,03 g, 20 mmol) y etinilbenceno (4,39 ml, 40 mmol) en éter (80 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de trietilamina (5,58 ml, 40,0 mmol) en éter (20 ml) gota a gota a lo largo de 60 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró hasta un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida usando una mezcla de acetato de etilo en hexano (0 - 12 %) para proporcionar 5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,06 g, 14,09 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. El compuesto tenía un tiempo de retención de HPLC = 2,99 minutos (columna S-5 ODS de 4,6 x 50 mm de YMC-Combi) eluyendo con 10 - 90 % de metanol acuoso + 0,2 % de ácido fosfórico a lo largo de un gradiente de 4 minutos. EM:(M+H) = 218,12. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 4,48 (q, *J* = 7,3, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 3 H), y 7,77 - 7,85 (m, 2 H).

Preparación de Int-II-B: 4-Yodo-5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo

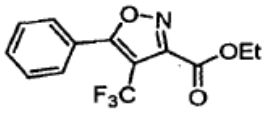


(Int-II-B)

Una mezcla de 5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo (406 mg, 1,87 mmol) y N-yodosuccinimida (505 mg, 2,24 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa hidróxido de sodio 1 N (50 ml), se lavó con una solución acuosa al 2,5 % de bisulfito de sodio (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó 4-yodo-5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo (641 mg, 1,87 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. El compuesto tenía un tiempo de retención de HPLC = 3,36 minutos (columna S-5 ODS de 4,6 x 50 mm de YMC-Combi) eluyendo con 10 - 90 % de metanol acuoso + 0,2 % de ácido fosfórico a lo largo de un gradiente de 4 minutos. EM:(M+H) = 343,97. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 4,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,52 - 7,56 (m, 3 H), y 8,05 (m, 2 H).

Gran escala: una mezcla de 5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,05 g, 14,0 mmol) y N-yodosuccinimida (3,79 g, 16,9 mmol) en ácido trifluoroacético (78 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa hidróxido de sodio 1 N (150 ml), se lavó con una solución acuosa al 3 % de bisulfito de sodio (2 x 150 ml), se lavó con salmuera (150 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó 4-yodo-5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo (4,69 g, 13,7 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

Preparación de Int-II-C: 5-Fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo



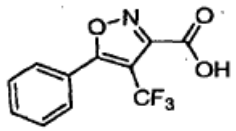
(Int-II-C)

A una solución de 4-yodo-5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo (638 mg, 1,86 mmol) y yoduro de cobre (I) (70,8 mg, 0,372 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) y HMPA (1,2 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,947 ml, 7,44 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se sumergió inmediatamente en un baño de aceite a 75 - 80 ºC y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó a continuación enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre etil éter (125 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (125 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (125 ml), se lavó con agua (2 x 125 ml), se lavó con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida seguido de purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano (0 - 10 %) proporcionó 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (454 mg, 1,59 mmol, 86 % de rendimiento) como aceite incoloro.

El compuesto tenía un tiempo de retención de HPLC = 3,44 minutos (columna S-5 ODS de 4,6 x 50 mm de YMC-Combi) eluyendo con 10 - 90 % de metanol acuoso + 0,2 % de ácido fosfórico a lo largo de un gradiente de 4 minutos. EM:(M+H) = 286,01. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 4,51 (q, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 7,52 - 7,62 (m, 3 H), y 7,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H).

Gran escala: A una solución de 4-yodo-5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo (4,62 g, 13,5 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,513 g, 2,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (59,8 ml) y HMPA (7,48 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (6,86 ml, 53,9 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se sumergió inmediatamente en un baño de aceite a 75 - 80 ºC. La agitación se continuó a esta temperatura durante 3,5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (~ 50 ml) se añadió lentamente para extinguir la reacción. La mezcla se repartió entre etil éter (400 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml), se lavó con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida seguido de purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano (0 - 10 %) proporcionó 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (3,6 g, 12,6 mmol, 94 % de rendimiento) como aceite incoloro.

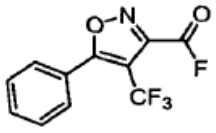
Preparación de Int-II: Ácido 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carboxílico



(Int-II)

A una solución de 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (3,6 g, 12,6 mmol) en metanol (100 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio, monohidratado (0,583 g, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El metanol se retiró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (~ 100 ml). Etil éter (200 ml) se añadió, y el pH de la fase acuosa se ajustó a <1 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y después de agitar, se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para proporcionar ácido 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carboxílico (3,12 g, 12,13 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido cristalino, de color blanco. El compuesto tenía un tiempo de retención de HPLC = 2,58 minutos (columna S-5 ODS de 4,6 x 50 mm de YMC-Combi) eluyendo con 10 - 90 % de metanol acuoso + 0,2 % de ácido fosfórico a lo largo de un gradiente de 4 minutos. EM:(M+Na) = 279,95. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 - 7,64 (m, 3 H), y 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H).

Preparación de Int-II-D. Fluoruro de 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carbonilo

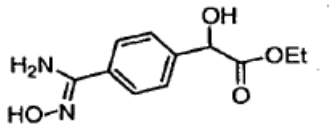


(Int-II-D)

A una mezcla de ácido 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carboxílico (197 mg, 0,766 mmol) y piridina (0,074 ml, 0,919 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió fluoruro cianúrico (0,078 ml, 0,919 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (40 ml) y se lavó con una solución acuosa 0,5 N helada de ácido clorhídrico (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua helada (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó fluoruro de 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carbonilo (199 mg, 0,768 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. El compuesto tenía un tiempo de retención de HPLC = 2,53 min (éster metílico)-Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm (4 min); Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H_2O, 0,1 % de TFA; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H_2O, 0,1 % de TFA.

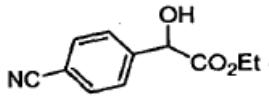
Preparación de Producto intermedio III

(*R/S*)-(*E*/*Z*)-2-Hidroxi-2-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)acetato de etilo



(Int-III)

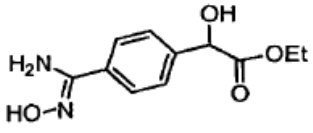
Preparación de Int-III-A: (*R/S*)-2-(4-Cianofenil)-2-hidroxiacetato de etilo



(Int-III-A)

(*R/S*)-2-(4-cianofenil)-2-oxoacetato de etilo (1,128 g, 5,55 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml) y se enfrió hasta 0 ºC y se añadió $NaBH_4$ (0,105 g, 2,78 mmol). Después de agitar durante 1 h, la solución se concentró y, a continuación, se añadió EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con salmuera y solución sat. de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar (*R/S*)-2-(4-cianofenil)-2-hidroxiacetato de etilo III-A (1,045 g, 5,09 mmol, 92 % de rendimiento): CL-EM = 206,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,58 - 7,82 (4 H, m), 5,28 (1 H, s), 4,05 - 4,27 (2 H, m), 1,20 (3 H, t, *J* = 7,15 Hz).

Preparación de Int-III: (*R/S*)-(*E*/*Z*)-2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)acetato de etilo

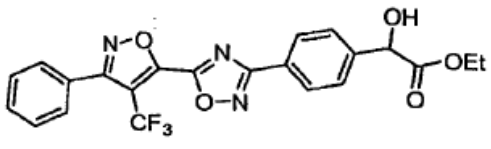


(Int-III)

(*R/S*)-2-(4-cianofenil)-2-hidroxiacetato de etilo, (Int-III-A, 1,045 g, 5,09 mmol) se disolvió en *i*-PrOH (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,708 g, 10,18 mmol) y bicarbonato de sodio (1,711 g, 20,37 mmol). Esto se calentó a 70 ºC durante 6 h. Después de enfriar, la solución se concentró y, a continuación, se añadió EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar (*R/S*)-(*E*/*Z*)-2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)acetato de etilo Int-III (0,87 g, 3,65 mmol, 71,7 % de rendimiento): CL-EM = 239,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,64 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,48 (2 H, d, *J* = 7,91 Hz), 5,20 (1 H, s), 4,02 - 4,29 (2 H, m), 1,09 - 1,28 (3 H, m).

Preparación de Producto intermedio IV

(*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de etilo

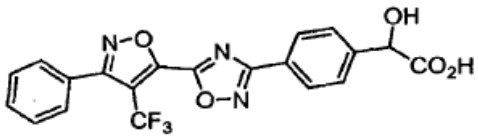


(Int-IV)

(*R/S*)-(*E*/*Z*)-2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)acetato de etilo Int-III (375 mg, 1,574 mmol) se disolvió en MeCN (5 ml) y se añadieron fluoruro de 3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-carbonilo, (Int-I-G, 408 mg, 1,574 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,357 ml, 2,047 mmol). Después de agitar durante la noche, la solución se concentró y se añadió EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (Isco Combiflash Companion, 12 g de gel de sílice, 10 % de acetato de etilo-hexano durante 5 min, a continuación, se aumentó hasta el 50 % de acetato de etilo-hexano a lo largo de 7 min, a continuación 50 % de acetato de etilo-hexano durante 3 min más, producto salió en 8 - 10 min en fracciones 13 - 17) para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de etilo (Int-IV, 246 mg, 0,500 mmol, 31,8 % de rendimiento): CL-EM = 460,0 $[M+H]^+$, RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,22 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,47 - 7,80 (7 H, m), 5,21 - 5,31 (1 H, m), 4,14 - 4,38 (2 H, m), 3,59 (1 H, d, *J* = 5,27 Hz), 1,26 (3 H, t, *J* = 7,03 Hz).

Preparación de Producto intermedio V

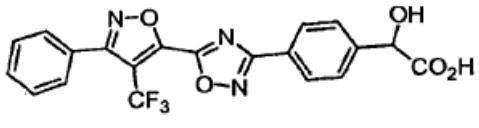
Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético



(Int-V)

(*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de etilo (150 mg, 0,327 mmol) se disolvió en THF (2 ml) a 0 ºC y se añadieron MeOH (0,5 ml) y LiOH 1 N (0,327 ml, 0,327 mmol). Después de agitar durante 1 h, la solución se concentró y, a continuación, se añadió EtOAc. El EtOAc se lavó con HCl acuoso 1 N. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético Int-V (110 mg, 0,240 mmol, 73,4 % de rendimiento): CL-EM = 431,9 $[M+H]^+$, RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,19 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,51 - 7,79 (7 H, m), 5,26 (1 H, s).

Separación quiral de SFC de ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético

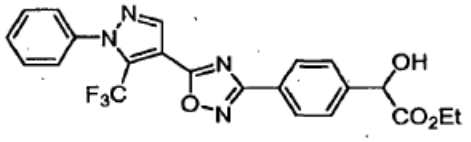


(Int-V)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 2,0 g, 4,6 mmol) se separó en sus enantiómeros individuales mediante SFC preparativa quiral (CHIRALPAK® AD-H 25 x 3 cm - 5 µm, temperatura de columna 45 ºC, elución isocrática con fase móvil CO_2/MeOH = 60/40, 130 ml/min, 250 nM, primera retención pico de producto = 7,4 min y segunda retención pico de producto = 9,6 min) para dar los enantiómeros separados: Int-Va (578 mg) se eluyó en primer lugar en 7,4 min, [α] = 48,4º (c. = 3,6, DMSO), CL-EM = 432,1 $[M+H]^+$; e Int-Vb (558 mg) se eluyó en segundo lugar en 9,6 min, [α] = -68,3º (c. = 4,7, CH_2Cl_2), CL-EM = 432,1 $[M+H]^+$.

Preparación de Producto intermedio VI

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de etilo

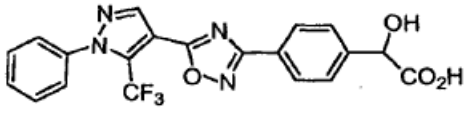


(Int-VI)

Ácido 1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,28 g, 8,90 mmol), EDC (2,218 g, 11,57 mmol), y HOBT (1,772 g, 11,57 mmol) se añadieron a DMF (1 ml) para preparar una solución clara. Se agitó durante 15 min. Se añadió (*R/S*)-(*E*/*Z*)-2-hidroxi-2-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)acetato de etilo (Int-III, 2,54 g, 10,68 mmol) a la reacción. Se calentó a 140 ºC durante 2 h, a continuación se añadieron 0,3 equivalentes adicionales de EDC y HOBT. Después de 30 min, la reacción se enfrió y se filtró. Se purificó mediante cromatografía en columna (Isco Combiflash Companion, hexano : acetato de etilo (4 : 1) para proporcionar el producto 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de (*R/S*)-etilo (Int-VI, 1,95 g, 4,25 mmol, 47,8 % de rendimiento): CL-EM = 459,2 $[M+H]^+$.

Preparación de Producto intermedio VII

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético

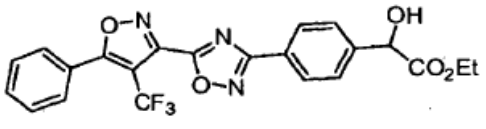


(Int-VII)

(*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de etilo (Int-VI, 1,95 g, 4,25 mmol) se disolvió en THF (11 ml) y se añadió MeOH (5,50 ml). A continuación, se añadió LiOH 1 N (4,25 ml, 4,25 mmol). Se agitó durante 10 min y se añadió LiOH 1 N adicional (0,85 ml, 0,85 mmol). Después de 10 min, se añadió más LiOH 1 N (0,42 ml, 0,42 mmol). Después de agitar durante 10 min, la solución se concentró y, a continuación, se añadió EtOAc. El EtOAc se lavó con HCl acuoso 1 N. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 1,8 g, 4,1 mmol, 97 %): CL-EM = 431,1 $[M+H]^+$.

Preparación de Producto intermedio VIII

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de etilo

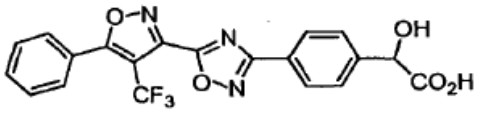


(Int-VIII)

(*R/S*)-(*E*/*Z*)-2-Hidroxi-2-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)acetato de etilo (Int-III, 427 mg, 1,794 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml). A continuación, se añadieron fluoruro de 5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-carbonilo (Int-II-D, 465 mg, 1,794 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (348 mg, 2,69 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó durante 3 h. A continuación, se añadió TBAF (235 mg, 0,897 mmol). Después de 20 min, se concentró y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se filtró. Se concentró para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de etilo (Int-VIII, 385 mg, 0,779 mmol, 43,4 % de rendimiento): CL-EM = 460,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,54 - 7,84 (7 H, m), 5,30 (1 H, s), 4,08 - 4,28 (2 H, m), 1,22 (3 H, t, *J* = 7,04 Hz).

Preparación de Producto intermedio IX

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético

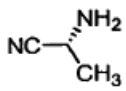


(Int-IX)

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de etilo (Int-VIII, 380 mg, 0,83 mmol) se disolvió en THF (5,00 ml) y MeOH (5 ml). A continuación, se añadió LiOH 1 N (0,83 ml, 0,83 mmol). Se agitó durante 20 min y se añadió LiOH 1 N adicional (0,83 ml, 0,83 mmol). Después de agitar durante 15 min, la solución se neutralizó mediante HCl 1 N a pH = 5. La mezcla de reacción se concentró y, a continuación, se añadió EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 376 mg, 0,785 mmol, 95 % de rendimiento): CL-EM = 432,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,02 - 8,20 (2 H, m), 7,49 - 7,79 (7 H, m), 5,27 (1 H, s).

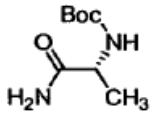
Preparación de Producto intermedio X

(*R*)-2-Aminopropanonitrilo



(Int-X)

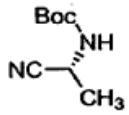
Preparación de Int-X-A: (*R*)-1-Amino-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



(Int-X-A)

Etapa A: Ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (1 g, 5,29 mmol), EDC (1,216 g, 6,34 mmol), y HOBt (0,971 g, 6,34 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5 ml). Se añadieron amoniaco (0,5 M) en dioxano (52,9 ml, 26,4 mmol) y 4-metilmorfolina (3,49 ml, 31,7 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 1 h, el disolvente se retiró y se añadió acetato de etilo. Esto se lavó con salmuera y solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto (*R*)-1-amino-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Int-X-A, 229 mg, 1,217 mmol, 23,02 % de rendimiento); $[M+Na]^+$ = 211,2; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 4,06 (1 H, q), 1,44 (9 H, s), 1,31 (3 H, d, *J* = 7,04 Hz).

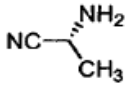
Preparación de Int-X-B: (*R*)-1-Cianoetilcarbamato de *terc*-butilo



(Int-X-B)

Etapa B: A una solución de (R)-1-amino-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (Int-X-A, 1 g, 5,31 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (4,05 g, 21,25 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió piridina (2,101 g, 26,6 mmol). Después de 3 h, se añadió anhídrido acético (0,651 g, 6,38 mmol). Esto se agitó durante la noche antes de concentrarse y se añadió EtOAc. Se añadió $NaHC_3$ saturado y la mezcla de dos fases se agitó enérgicamente durante 2 h. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N y, a continuación, $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isco Combiflash Companion, 40 g de gel de sílice, 15 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar el producto (*R*)-1-cianoetilcarbamato de *terc*-butilo (Int-X-B, 336 mg, 1,974 mmol, 37,2 % de rendimiento); $[M+Na]^+$ = 193,2; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 4,51 (1 H, q), 1,34 - 1,58 (12 H, m).

Preparación de Producto intermedio X: (*R*)-2-Aminopropanonitrilo

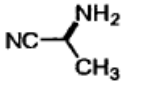


(Int-X)

(*R*)-1-Cianoetilcarbamato de *terc*-butilo (Int-X-B, 20 mg, 0,118 mmol) se disolvió en ácido fórmico concentrado (96 %) (5,41 mg, 0,118 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc lavado con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar la amina (*R*)-2-amino propanonitrilo (Int-X, 7 mg, 0,100 mmol, 85 % de rendimiento); RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, s), 4,13 (1 H, q, *J* = 7,04 Hz), 1,53 (3 H, d, *J* = 7,04 Hz).

Preparación de Producto intermedio XI (Int-XI)

(*S*)-2-Aminopropanonitrilo

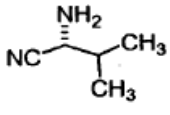


(Int-XI)

Se incorporó ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico en el esquema anterior (Int-X, etapa A) para dar (S)-2-aminopropanonitrilo (Int-XI); RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, s), 4,13 (1 H, q, J = 7,04 Hz), 1,53 (3 H, d, J = 7,04 Hz).

Preparación de Producto intermedio XII

(*R*)-2-Amino-3-metilbutanonitrilo

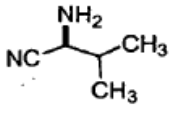


(Int-XII)

Se incorporó ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico en el esquema anterior (Int-X, etapa A) para dar (*R*)-2-amino-3-metilbutanonitrilo (Int-XII); RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 3,61 (1 H, d, *J* = 5,72 Hz), 1,91 (1 H, dq, *J* = 12,41, 6,72 Hz), 1,06 (6 H, t, *J* = 6,49 Hz).

Preparación de Producto intermedio XIII

(*S*)-2-Amino-3-metilbutanonitrilo

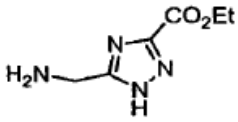


(Int-XIII)

Se incorporó ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico en el esquema anterior (Int-X, etapa A) para dar (*S*)-2-amino-3-metilbutanonitrilo (Int-XIII); RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 3,67 (1 H, d, *J* = 5,72 Hz), 1,86 - 1,99 (1 H, m), 1,06 (6 H, t, *J* = 6,49 Hz).

Preparación de Producto intermedio XIV

5-(Aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo, TFA

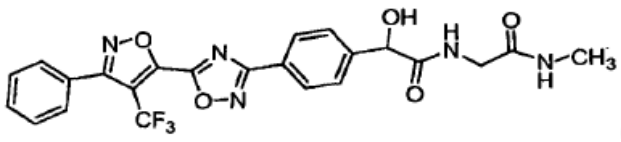


(Int-XIV)

5-((*terc*-Butoxicarbonilamino)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol) [Borg, S. et al., *J. Org. Chem.*, 60 : 3112 - 3120 (1995)] se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y TFA (1 ml). Después de 1 h, esto se concentró para dar 5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo, TFA (Int-XIV, 95 mg, 0,33 mmol, 90 %); CL-EM = 171,1 $[M+H]^+$; RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 4,45 (2 H, q, *J* = 7,12 Hz), 4,35 (2 H, s), 1,40 (3 H, t, *J* = 7,15 Hz).

Ejemplo 1

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

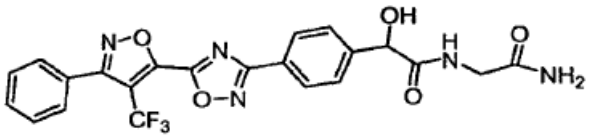


(1)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 25 mg, 0,058 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadieron 4-metilmorfolina (0,038 ml, 0,348 mmol), 2-amino-N-metilacetamida, HCl (14,44 mg, 0,116 mmol) y HATU (39,7 mg, 0,104 mmol). Esta solución se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,4 min) para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(triftuorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (6,2 mg, 0,012 mmol, 19,97 % de rendimiento): CL-EM = 502,2 $[M+H]^+$; RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 - 8,23 (2 H, m), 7,66 - 7,79 (4 H, m), 7,52 - 7,66 (3 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,88 - 4,00 (2 H, m), 3,78 - 3,88 (2 H, m), 2,75 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,1 min (Método Analítico C).

Ejemplo 2

(*R/S*)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

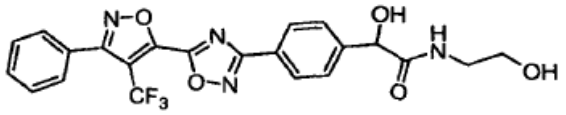


(2)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,07 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,061 ml, 0,556 mmol), 2-aminoacetamida (6,70 mg, 0,090 mmol) y HATU (39,7 mg, 0,104 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM) para dar (*R/S*)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (17,4 mg, 0,030 mmol, 43,2 % de rendimiento): CL-EM = 488,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,18 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,66 - 7,80 (4 H, m), 7,51 - 7,65 (3 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,80 - 4,02 (2 H, m); HPLC TR pico = 8,1 min (Método Analítico D).

Ejemplo 3

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

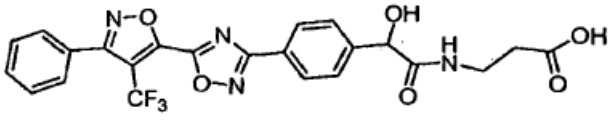


(3)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 130 mg, 0,3 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se enfrió hasta 0 ºC antes de la adición de 2-aminoetanol (27,6 mg, 0,452 mmol), 4-metilmorfolina (0,133 ml, 1,206 mmol) y HATU (149 mg, 0,392 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, retención de producto = 33,8 min) para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (34 mg, 0,065 mmol, 21,3 % de rendimiento): CL-EM $[M+H]^+$ = 475,1; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, dd, *J* = 8,35, 4,39 Hz), 7,64 - 7,77 (4 H, m), 7,47 - 7,64 (3 H, m), 5,10 - 5,21 (1 H, m), 4,46 (2 H, t, *J* = 5,49 Hz), 3,55 - 3,69 (2 H, m), 3,37 (H, m). HPLC TR pico = 8,6 min (Método Analítico A).

Ejemplo 4

Ácido 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico

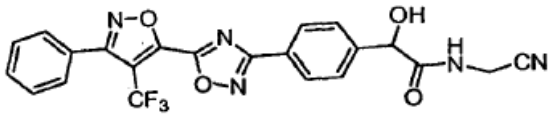


(4)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 70 mg, 0,162 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,107 ml, 0,974 mmol), 3-aminopropanoato de *terc*-butilo-HCl (53,1 mg, 0,292 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol). Esto se agitó durante la noche antes de añadirse EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, HCl 1 N y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó a continuación ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoato de *terc*-butilo (85 mg, 0,152 mmol, 94 % de rendimiento): CL-EM = 559,3 $[M+H]^+$, que se llevó a la etapa siguiente. Este material, 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoato de *terc*-butilo (160 mg, 0,286 mmol), se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y TFA (2,0 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se concentró para dar el enantiómero individual ácido 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (147 mg, 0,293 mmol): CL-EM = 503,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,69 (4 H, d, *J* = 7,91 Hz), 7,52 - 7,65 (3 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,50 (2 H, t, *J* = 6,59 Hz), 2,54 (2 H, t, *J* = 6,81 Hz).

Ejemplo 5

(*R/S*)-N-(Cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

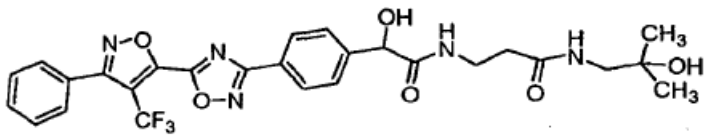


(5)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 50 mg, 0,116 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,102 ml, 0,927 mmol), 2-aminoacetonitrilo, HCl (13,94 mg, 0,151 mmol) y HATU (66,1 mg, 0,174 mmol). Esto se agitó durante la noche antes de añadirse EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ sat., y salmuera. La fase orgánica se secó a continuación con $MgSO_4$ y se concentró para dar N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (51 mg, 0,088 mmol, 76 % de rendimiento): CL-EM = 470,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,15 - 8,23 (2 H, m), 7,65 - 7,76 (4 H, m), 7,53 - 7,64 (3 H, m), 5,21 (1 H, s), 4,19 (2 H, d, *J* = 2,86 Hz). HPLC TR pico = 9,5 min (Método Analítico A).

Ejemplo 6

3-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)propanamida

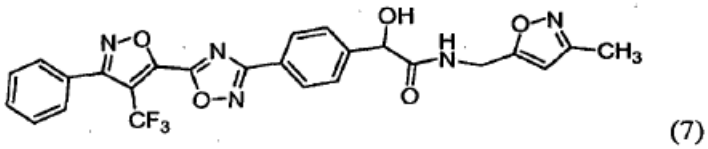


(6)

Ácido 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Ejemplo 4, 35 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (12,42 mg, 0,139 mmol), 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,418 mmol) y BOP (61,6 mg, 0,139 mmol). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C 18 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 33,2 min) para dar el enantiómero individual 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)propanamida (15,3 mg, 0,026 mmol, 36,8 % de rendimiento): CL/EM = 574,3 $[M+H)^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,69 (4 H, d, *J* = 8,14 Hz), 7,52 - 7,65 (3 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,52 (2 H, t, *J* = 6,71 Hz), 3,31 (3 H, dt, *J* = 3,25, 1,57 Hz), 2,48 (2 H, t, *J* = 6,71 Hz), 1,16 (6 H, d, *J* = 1,76 Hz). HPLC TR pico = 9,0 min (Método Analítico D).

Ejemplo 7

2-Hidroxi-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

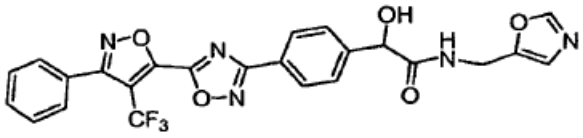


(7)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 35 mg, 0,081 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,054 ml, 0,487 mmol), (3-metilisoxazol-5-il)metanamina (16,38 mg, 0,146 mmol) y BOP (64,6 mg, 0,146 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 11,8 min) para dar el enantiómero individual 2-hidroxi-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (14,1 mg, 0,025 mmol, 30,8 % de rendimiento): CL-EM = 526,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,13 - 8,24 (2 H, m), 7,66 - 7,78 (4 H, m), 7,53 - 7,66 (3 H, m), 6,04 (1 H, s), 5,19 (1 H, s), 4,51 (2 H, s), 2,22 (3 H, s); HPLC pico = 9,9 min (Método Analítico A).

Ejemplo 8

2-Hidroxi-N-(oxazol-5-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

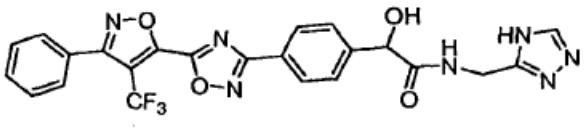


(8)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 35 mg, 0,081 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,054 ml, 0,487 mmol), oxazol-5-ilmetanamina, HCl (19,65 mg, 0,146 mmol) y BOP (64,6 mg, 0,146 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 11,6 min) para dar el enantiómero individual 2-hidroxi-N-(oxazol-5-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (17,2 mg, 0,032 mmol, 38,8 % de rendimiento): CL-EM = 512,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,13 - 8,25 (2 H, m), 7,66 - 7,78 (4 H, m), 7,54 - 7,66 (4 H, m), 6,04 (1 H, s), 5,19 (1 H, s), 4,51 (2 H, s). HPLC TR pico = 10,1 min (Método Analítico D).

Ejemplo 9

N-((4H-1,2,4-Triazol-3-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

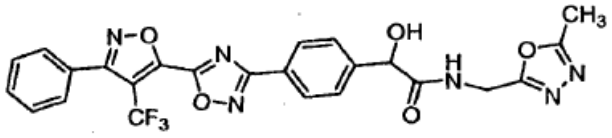


(9)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmol), (1H-1,2,4-triazol-5-il)metanamina (12,28 mg, 0,125 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, tiempo de retención = 32,9 min) para dar el enantiómero individual N-((1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (22 mg, 0,041 mmol, 58,8 % de rendimiento): CL-EM = 512,2 [M+H]; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,24 (2 H, m), 7,66 - 7,78 (4 H, m), 7,54 - 7,66 (3 H, m), 6,04 (1 H, s), 5,19 (1 H, s), 4,51 (2 H, s). HPLC TR pico = 8,4 min (Método Analítico C).

Ejemplo 10

2-Hidroxi-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



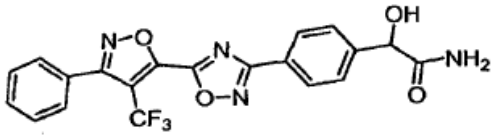
(10)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorormetil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 35 mg, 0,081 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,054 ml, 0,487 mmol), (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanamina (16,52 mg, 0,146 mmol) y BOP (64,6 mg, 0,146 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 11,5 min) para dar el enantiómero individual 2-hidroxi-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (15,1 mg, 0,027 mmol, 33,7 % de rendimiento):

CL-EM = 527,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,13 - 8,24 (2 H, m), 7,66 - 7,78 (4 H, m), 7,54 - 7,66 (3 H, m), 5,21 (1 H, s), 4,63 (2 H, d, *J* = 3,30 Hz), 2,49 (3 H, s). HPLC TR pico = 9,2 min (Método Analítico C).

Ejemplo 11

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

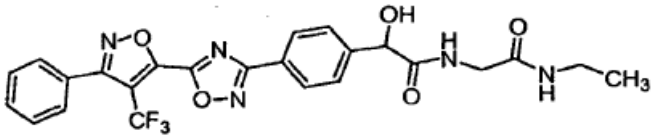


(11)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,076 ml, 0,696 mmol), amoniaco (0,5 M en dioxano, 0,278 ml, 0,139 mmol) y HATU (39,7 mg, 0,104 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 11,4 min) para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (10 mg, 0,021 mmol), 30,4 % de rendimiento): CL-EM = 431,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,18 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,65 - 7,80 (4 H, m), 7,52 - 7,65 (3 H, m), 5,11 (1 H, s). HPLC TR pico = 7,9 min (Método Analítico C).

Ejemplo 12

(*R/S*)-N-(2-(Etilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

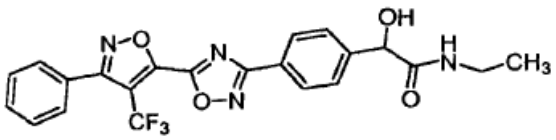


(12)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,061 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,041 ml, 0,369 mmol), etanamina, HCl (9,02 mg, 0,111 mmol) y HATU (42,0 mg, 0,111 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,6 min) para dar (*R/S*)-N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8,6 mg, 0,014 mmol, 23,60 % de rendimiento): CL-EM = 516,2$[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,18 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,65 - 7,78 (4 H, m), 7,53 - 7,65 (3 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,81 - 3,96 (2 H, m), 3,23 (2 H, q, *J* = 7,26 Hz), 1,07 - 1,14 (3 H, m). HPLC TR pico = 9,5 min (Método Analítico D).

Ejemplo 13

(*R/S*)-N-Etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



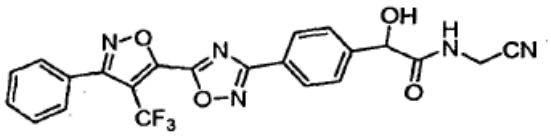
(13)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,041 ml, 0,371 mmol), etanamina, HCl (4,92 mg, 0,060 mmol) y HATU (31,7 mg, 0,083 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 12,0 min) para

dar (*R/S*)-N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (14,5 mg, 0,026 mmol, 56,5 % de rendimiento): CL-EM = 459,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,66 - 7,74 (4 H, m), 7,53 - 7,64 (3 H, m), 5,10 (1 H, s), 3,21 - 3,30 (2 H, m), 1,14 (3 H, t, *J* = 7,25 Hz). HPLC TR pico = 10,60 min (Método Analítico C).

Ejemplo 14

N-(Cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

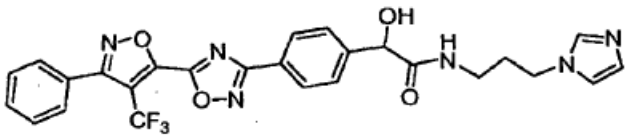


(14)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 35 mg, 0,081 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,054 ml, 0,487 mmol), 2-aminoacetonitrilo, HCl (15,02 mg, 0,162 mmol) y HATU (61,7 mg, 0,162 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 33,2 min) para dar el enantiómero individual N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (18,3 mg, 0,038 mmol, 46,6 % de rendimiento): CL-EM = 470,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,15 - 8,23 (2 H, m), 7,65 - 7,76 (4 H, m), 7,53 - 7,64 (3 H, m), 5,21 (1 H, s), 4,19 (2 H, d, *J* = 2,86 Hz). HPLC TR pico = 9,5 min (Método Analítico A).

Ejemplo 15

(*R/S*)-N-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA

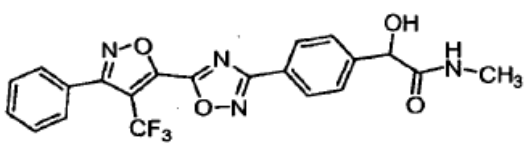


(15)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,061 ml, 0,556 mmol), 1-(3-aminopropil)imidazol (9,96 µl, 0,083 mmol) y HATU (39,7 mg, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 10,6 min) para dar (*R/S*)-N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (10 mg, 0,014 mmol, 19,61 % de rendimiento): CL-EM = 539,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,90 (1 H, s), 8,52 (1 H, t, *J* = 6,15 Hz), 8,19 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,47 - 7,80 (9 H, m), 5,16 (1 H, s), 4,23 (2 H, td, *J* = 6,81, 3,52 Hz), 3,22 - 3,29 (2 H, m), 2,12 (2 H, dq, *J* = 6,81, 6,66 Hz). HPLC TR pico = 6,3 min (Método Analítico A).

Ejemplo 16

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



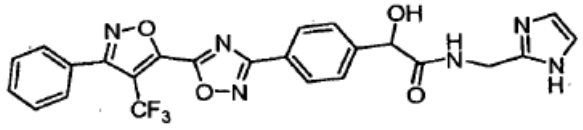
(16)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,061 ml, 0,556 mmol), metanamina-HCl (4,70 mg, 0,070 mmol) y HATU (39,7 mg, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a

continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 11,7 min) para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (7 mg, 0,014 mmol, 20,3 % de rendimiento): CL-EM = 445,1 $[M+H]^+$); RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 7,92 Hz), 7,65 - 7,78 (4 H, m), 7,49 - 7,66 (3 H, m), 5,12 (1 H, s), 2,79 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,3 min (Método Analítico A).

Ejemplo 17

N-((1H-Imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA

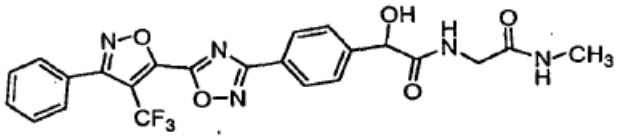


(17)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmol), C-(1H-imidazol-2-il)-metilamina-2HCl (13,51 mg, 0,139 mmol) y HATU (52,9 mg, 0,139 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C 18 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,3 min) para dar el enantiómero individual N-((1H-imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (8,8 mg, 0,014 mmol, 19,4 % de rendimiento): CL-EM = 511,2 $[M+H]^+$; RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,24 (2 H, m), 7,43 - 7,78 (9 H, m), 5,19 - 5,31 (1 H, m), 4,57 - 4,77 (2 H, m); HPLC TR pico = 8,1 min (Método Analítico A).

Ejemplo 18

2-Hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

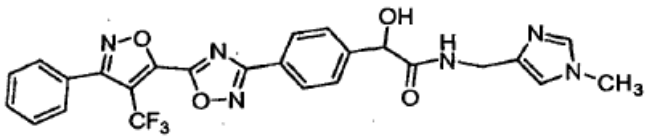


(18)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Vb, 60 mg, 0,139 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,092 ml, 0,835 mmol), 2-amino-N-metilacetamida-HCl (31,2 mg, 0,250 mmol) y HATU (95 mg, 0,250 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, retención de producto = 33,0 min) para dar el enantiómero individual 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (33 mg, 0,064 mmol, 46,4 % de rendimiento): CL-EM = 502,2 $[M+H]^+$; RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 - 8,23 (2 H, m), 7,66 - 7,79 (4 H, m), 7,52 - 7,66 (3 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,88 - 4,00 (2 H, m), 3,78 - 3,88 (2 H, m), 2,75 (3 H, s); HPLC TR pico = 9,1 min (Método Analítico B).

Ejemplo 19

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA

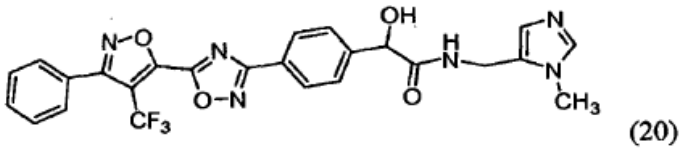


(19)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmol), (1-metil-1H-imidazol-4-il)metanamina (15,46 mg, 0,139 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 29 min) para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (18,4 mg, 0,034 mmol, 49,4 % de rendimiento): CL-EM = 525,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,66 - 7,77 (4 H, m), 7,53 - 7,65 (4 H, m), 6,93 (1 H, s), 5,15 (1 H, s), 4,24 - 4,43 (2 H, m), 3,65 - 3,76 (3 H, m). HPLC TR pico = 8,2 min (Método Analítico A).

Ejemplo 20

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA

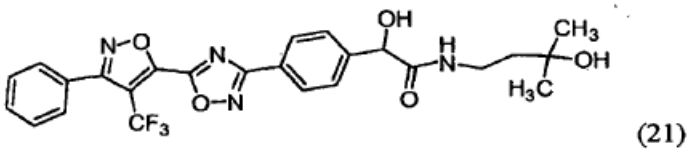


(20)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmol), (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina (13,91 mg, 0,125 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 29,3 min) para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (20,0 mg, 0,038 mmol, 54,3 % de rendimiento): CL-EM = 525,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,39 (1 H, s), 8,12 - 8,24 (2 H, m), 7,66 - 7,77 (4 H, m), 7,55 - 7,66 (3 H, m), 7,21 (1 H, s), 5,19 (1 H, s), 4,50 (2 H, d, *J* = 2,20 Hz), 3,75 (3 H, s). HPLC TR pico = 8,2 min (Método Analítico A).

Ejemplo 21

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

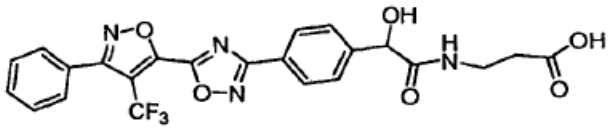


(21)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmol), 4-amino-2-metilbutan-2-ol (12,92 mg, 0,125 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 34,1 min) para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (10,5 mg, 0,019 mmol, 26,9 % de rendimiento): CL-EM = 517 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,12 - 8,23 (2 H, m), 7,65 - 7,77 (4 H, m), 7,54 - 7,66 (3 H, m), 5,10 (1 H, s), 3,32 - 3,42 (2 H, m), 1,62 - 1,78 (2 H, m), 1,22 (6 H, s). HPLC TR pico = 9,2 min (Método Analítico A).

Ejemplo 22

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico

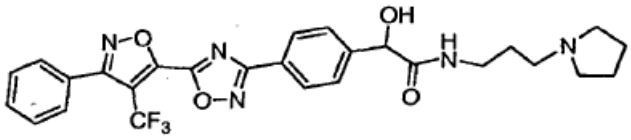


(22)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de N-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), 3-aminopropanoato de *terc*-butilo-HCl (16,43 mg, 0,090 mmol) y EDC (17,33 mg, 0,090 mmol). Esto se agitó durante la noche antes de añadirse EtOAc y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, HCl 1 N y $NaHCO_3$ sat. La fase orgánica se secó a continuación ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y TFA (2,0 ml). Después de 1 h, esto se concentró y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX®) Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, tiempo de retención para producto = 12,4 min) (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoato de *terc*-butilo (10 mg, 0,018 mmol, 25,7 % de rendimiento): CL-EM = 559,1 $[M+H]^+$. Este material se disolvió en CH_2Cl_2 (0,5 ml) antes de la adición de TFA (1 ml). Después de agitar durante 1 h, la solución se concentró para dar ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (10 mg, 0,018 mmol, 98 % de rendimiento): CL-EM = 503,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,69 (4 H, d, *J* = 7,91 Hz), 7,52 - 7,65 (3 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,50 (2 H, t, *J* = 6,59 Hz), 2,54 (2 H, t, *J* = 6,81 Hz); HPLC TR pico = 8,8 min (Método Analítico A).

Ejemplo 23

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)acetamida

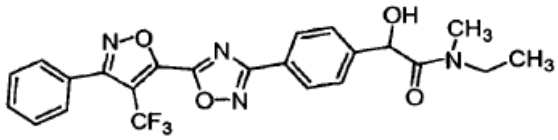


(23)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), 1-(3-aminopropil)pirrolidina (11,89 mg, 0,093 mmol) y BOP (41,0 mg, 0,093 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)acetamida (13,7 mg, 0,025 mmol, 53,5 % de rendimiento): CL-EM = 542,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,18 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,50 - 7,81 (7 H, m), 5,14 (1 H, s), 3,33 - 3,41 (2 H, m), 2,90 (4 H, s. a.), 2,78 (2 H, t, *J* = 7,65 Hz), 1,74 - 2,01 (6 H, m); CL/EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,2 min

Ejemplo 24

(*R/S*)-N-Etil-2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

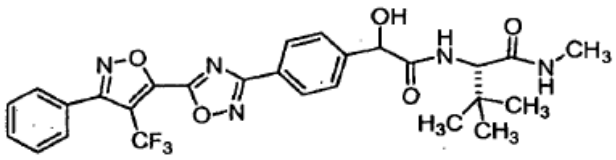


(24)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), N-metiletanamina (4,93 mg, 0,083 mmol) y HATU (31,7 mg, 0,083 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 12,2 min) para dar (*R/S*)-N-etil-2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-(11 mg, 0,022 mmol, 47,7 % de rendimiento): CL-EM = 473,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (mezcla de rotámeros, 400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 - 8,27 (2 H, m), 7,48 - 7,75 (7 H, m), 5,54 (1 H, s), 5,51 (1 H, s), 3,35 - 3,55 (2 H, m), 2,96 (3 H, s), 2,91 (3 H, s), 1,11 (3 H, t, *J* = 7,15 Hz), 0,92 (3 H, t, *J* = 7,04 Hz).

Ejemplo 25

(2S)-2-((*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,3,3-trimetilbutanamida

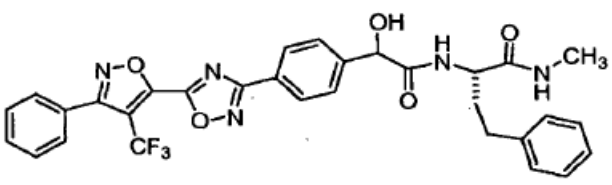


(25)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), (S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (6,69 mg, 0,046 mmol) y HATU (31,7 mg, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (S)-2-((*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,3,3-trimetilbutanamida (7,6 mg, 0,013 mmol, 29,1 % de rendimiento): CL-EM = 558,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (Mezcla de diastereómeros, 400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (4 H, dd, *J* = 8,28, 6,53 Hz), 7,51 - 7,76 (14 H, m), 5,20 (1 H, s), 5,15 (1 H, s), 4,21 (2 H, d, *J* = 4,02 Hz), 2,74 (3 H, s), 2,71 (3 H, s); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,6 min + 2,7 min (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 26

(*R/S*)-(2S)-2-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metil-4-fenilbutanamida

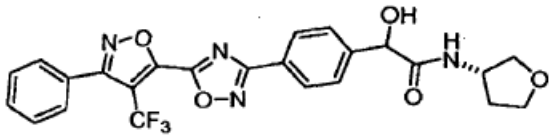


(26)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), (S)-2-amino-N-metil-4-fenilbutanamida (8,91 mg, 0,046 mmol) y HATU (31,7 mg, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C 18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (S)-2-((*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metil-4-fenilbutanamida (7,3 mg, 0,012 mmol, 25,7 % de rendimiento): CL-EM = 606,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (Mezcla de diastereómeros, 400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,10 - 8,25 (4 H, m), 7,48 - 7,83 (14 H, m), 6,95 - 7,30 (10 H, m), 5,20 (2 H, d, *J* = 2,01 Hz), 4,24 - 4,42 (2 H, m), 2,74 (3 H, s), 2,71 (3 H, s), 2,43 - 2,68 (4 H, m), 1,88 - 2,16 (4 H, m); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,7 min + 2,8 min (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 27

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida

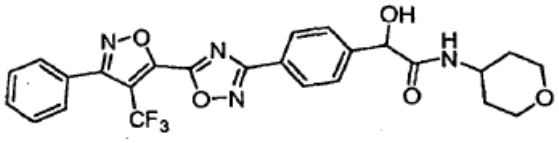


(27)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,07 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (38,2 µl, 0,348 mmol), (S)-tetrahidrofuran-3-amina-HCl (15,47 mg, 0,125 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida (12,9 mg, 0,026 mmol, 37,1 % de rendimiento): CL-EM = 501,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,05 - 8,24 (4 H, m), 7,48 - 7,79 (14 H, m), 5,00 - 5,21 (2 H, m), 4,35 - 4,47 (2 H, m), 3,91 - 3,99 (2 H, m), 3,74 - 3,91 (4 H, m), 3,57 - 3,70 (2 H, m), 2,13 - 2,33 (2 H, m), 1,80 - 1,98 (2 H, m); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con 0,05 % de TFA; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,4 min (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 28

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida



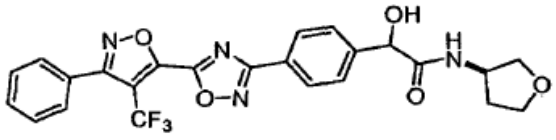
(28)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,07 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (38,2 µl, 0,348 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (12,66 mg, 0,125 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos

al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (14,3 mg, 0,028 mmol, 40 %): CL-EM = 515,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,06 - 8,25 (2 H, m), 7,49 - 7,78 (7 H, m), 5,04 - 5,18 (1 H, m), 3,81 - 4,01 (2 H, m), 3,38 - 3,58 (2 H, m), 1,73 - 1,93 (2 H, m), 1,48 - 1,73 (2 H, m); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18,4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,6 min

Ejemplo 29

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida

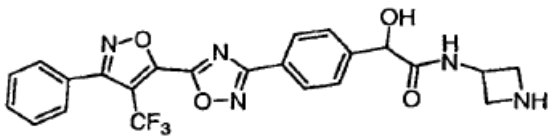


(29)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmol), R(+)-3-aminotetrahidrofuran-tolueno-4-sulfonato (32,5 mg, 0,125 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(*R*)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida (14,9 mg, 0,029 mmol, 42,4 % de rendimiento): CL-EM = 501,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (Mezcla de diastereómeros, 400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,27 (4 H, m), 7,50 - 7,78 (14 H, m), 5,13 (2 H, s), 4,33 - 4,48 (2 H, m, *J* = 7,73, 5,91, 3,96, 3,96 Hz), 3,91 - 4,00 (2 H, m), 3,84 - 3,90 (2 H, m), 3,75 - 3,83 (2 H, m), 3,64 (2 H, ddd, *J* = 16,95, 9,02, 3,74 Hz), 2,16 - 2,31 (2 H, m), 1,83 - 1,97 (2 H, m); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,6 min (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 30

N-(Azetidin-3-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida- TFA



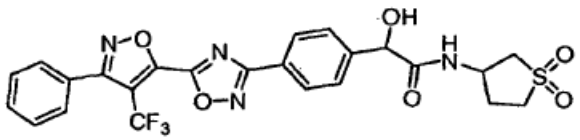
(30)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 90 mg, 0,209 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (115 µl, 1,043 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-azetidina-1-carboxílico (53,9 mg, 0,313 mmol) y BOP (166 mg, 0,376 mmol). Esto se agitó durante la noche antes de añadirse EtOAc. La solución se lavó con salmuera, HCl 1 N, y una solución de $NaHCO_3$ sat. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el enantiómero individual 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120,6 mg, 0,206 mmol, 99 % de rendimiento): CL-EM = 586,4 $[M+H]^+$. Una porción de este 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (118 mg, 0,202 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y TFA (2 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C 18 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B a 100 % de B % a lo largo de 10 min, tiempo de retención de producto = 10,5 min, 20 ml/min, 220 nM) para dar el enantiómero individual N-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (30 mg, 0,046 mmol, 22,60 % de rendimiento): CL-EM = 486,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 - 8,25 (2 H, m), 7,65 - 7,78 (4 H, m), 7,54 - 7,65 (3 H, m), 5,18 (1 H, s), 4,71

(1 H, t, *J* = 7,81 Hz), 4,16 - 4,32 (4 H, m). HPLC TR pico = 8,3 min (Método Analítico A).

Ejemplo 31

2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(3,3-dióxido-tetrahidrotiofen-3-il)acetamida

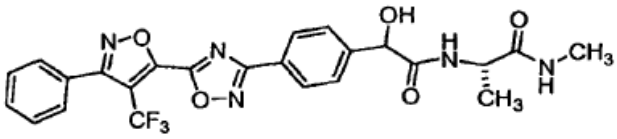


(31)

Un único enantiómero, ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 30 mg, 0,07 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (38,2 µl, 0,348 mmol), tetrahidro-3-tiofenamina 1,1-dióxido (9,40 mg, 0,070 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 32,9 min) para dar 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(3,3-dióxido-tetrahidrotiofen-3-il)acetamida (17,7 mg, 0,031 mmol, 44,5 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros: CL-EM = 548,9 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (Mezcla de diastereómeros, 400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,56 (2 H, d, *J* = 7,48 Hz), 8,18 (4 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,49 - 7,77 (14 H, m), 5,15 (2 H, s), 4,56 - 4,71 (2 H, m), 3,43 (2 H, ddd, *J* = 16,89, 13,37, 7,59 Hz), 3,25 - 3,29 (2 H, m), 2,99 - 3,21 (4 H, m), 2,42 - 2,60 (2 H, m), 2,26 (2 H, ddd, *J* = 16,89, 13,37, 8,69 Hz), HPLC TR pico = 9,4 min (Método Analítico A).

Ejemplo 32

(*R/S*)-2-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metil(*S*)propanamida

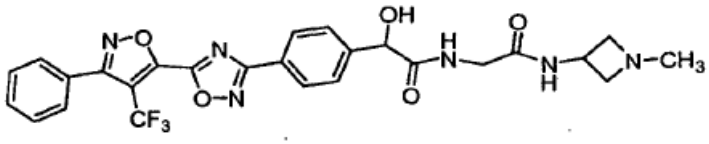


(32)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), (S)-2-amino-N-metilpropanamida-HCl (6,43 mg, 0,046 mmol) y HATU (31,7 mg, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C 18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metil(*S*)propanamida (9,6 mg, 0,019 mmol, 40,2 % de rendimiento): CL-EM = 516,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (Mezcla de Diastereómeros, 400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,25 (4 H, m), 7,50 - 7,78 (14 H, m), 5,16 (2 H, d, *J* = 3,08 Hz), 4,37 (2 H, qd, *J* = 7,08, 1,43 Hz), 2,75 (3 H, s), 2,72 (3 H, s), 1,39 (3 H, d, *J* = 7,26 Hz), 1,35 (3 H, d, *J* = 7,04 Hz); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,3 min + 2,4 min (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 33

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-(1-metilazetidin-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

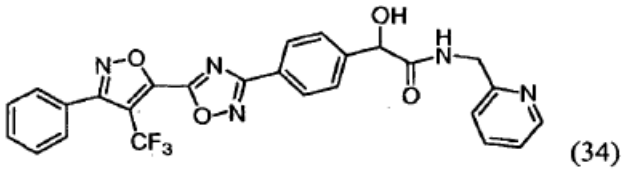


(33)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 160 mg, 0,371 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,245 ml, 2,226 mmol), 2-aminoacetato de *terc*-butilo (88 mg, 0,668 mmol) y HATU (254 mg, 0,668 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de añadirse EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ sat, y salmuera. La fase orgánica se secó a continuación ($MgSO_4$) y se concentró para dar 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acetato de (*R/S*)-*terc*-butilo (159,5 mg, 0,293 mmol): CL-EM = 546,2 $[M+H]^+$. El 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acetato de (*R/S*)-*terc*-butilo (159 mg, 0,294 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y TFA (2,0 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se concentró para dar ácido 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acético (148 mg, 0,303 mmol): CL-EM = 489,1 $[M+H]^+$. Una porción del ácido (*R/S*)-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acético (30 mg, 0,061 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,041 ml, 0,369 mmol), 1-metilazetidin-3-amina-2HCl (17,59 mg, 0,111 mmol) y HATU (42,0 mg, 0,111 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-(1-metilazetidin-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (11,3 mg, 0,020 mmol, 32,4 % de rendimiento): CL-EM = 557,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,18 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,66 - 7,80 (4 H, m), 7,55 - 7,65 (3 H, m), 5,20 (1 H, s), 4,47 (1 H, t, *J* = 7,28 Hz), 3,82 - 4,02 (4 H, m), 3,49 (2 H, t, *J* = 7,78 Hz), 2,58 (3 H, s); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,1 min

Ejemplo 34

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida

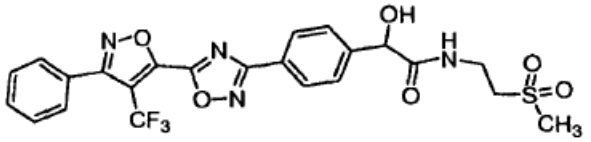


(34)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), piridin-2-ilmetanamina (9,03 mg, 0,083 mmol) y BOP (36,9 mg, 0,083 mmol). Esto se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (9,9 mg, 0,019 mmol, 40,5 % de rendimiento): CL-EM = 522,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,47 (1 H, dd, *J* = 5,40, 1,88 Hz), 8,11 - 8,23 (2 H, m), 7,62 - 7,77 (5 H, m), 7,48 - 7,61 (3 H, m), 7,21 - 7,32 (2 H, m), 5,20 (1 H, s), 4,44 - 4,62 (2 H, m); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con 0,05 % de TFA; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,1 min

Ejemplo 35

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

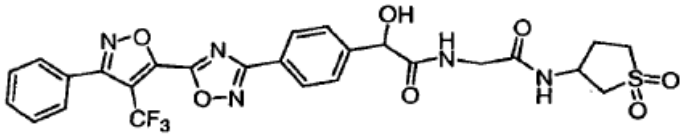


(35)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), 2-(metilsulfonil)etanamina (10,28 mg, 0,083 mmol) y BOP (36,9 mg, 0,083 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C 18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (9,2 mg, 0,017 mmol, 36,2 % de rendimiento): CL-EM = 537,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4 y $CDCl_3$) δ ppm 8,15 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,66 (4 H, t, *J* = 7,78 Hz), 7,47 - 7,60 (3 H, m), 5,13 (1 H, s), 3,73 (2 H, t, *J* = 6,40 Hz), 3,23 - 3,31 (2 H, m), 2,94 (3 H, s); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo: agua con 0,05 % de TFA; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,4 min

Ejemplo 36

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-oxo-2-(1,1-dióxido-tetrahidrotiofen-3-ilamino)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

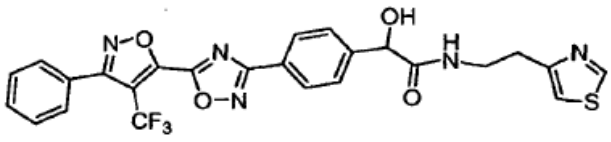


(36)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,061 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,041 ml, 0,369 mmol), tetrahidro-3-tiofenamina 1,1-dióxido (14,95 mg, 0,111 mmol) y HATU (42,0 mg, 0,111 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-oxo-2-(1,1-dióxido-tetrahidrotiofen-3-ilamino)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8,4 mg, 0,014 mmol, 22,4 % de rendimiento): CL-EM = 606,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4 *y* $CDCl_3$) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,61 - 7,76 (4 H, m), 7,47 - 7,61 (3 H, m), 5,18 (1 H, s), 4,53 - 4,63 (1 H, m), 3,77 - 4,00 (2 H, m), 3,37 - 3,49 (1 H, m), 3,22 - 3,29 (1 H, m), 3,10 (1 H, dt, *J* = 13,49, 8,19 Hz), 2,91 - 3,03 (1 H, m), 2,49 (1 H, dd, *J* = 13,43, 6,90 Hz), 2,16 (1 H, ddd, *J* = 13,24, 8,47, 4,64 Hz).; CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,3 min

Ejemplo 37

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(tiazol-4-il)etil)acetamida

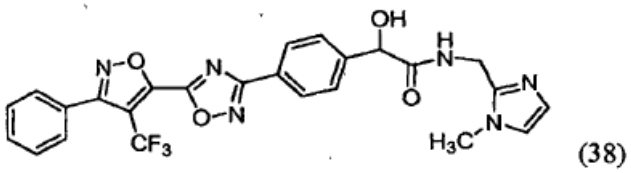


(37)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,031 ml, 0,278 mmol), 2-(tiazol-4-il)etilamina (11,89 mg, 0,093 mmol) y BOP (41,0 mg, 0,093 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(tiazol-4-il)etil)acetamida (11,8 mg, 0,022 mmol, 47,0 % de rendimiento): CL-EM = 542,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,82 (1 H, d, *J* = 2,01 Hz), 8,13 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,46 - 7,69 (7 H, m), 7,08 (1 H, d, *J* = 2,01 Hz), 5,08 (1 H, s), 3,50 - 3,69 (2 H, m), 3,03 (2 H, t, *J* = 6,90 Hz); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C 18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,6 min

Ejemplo 38

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

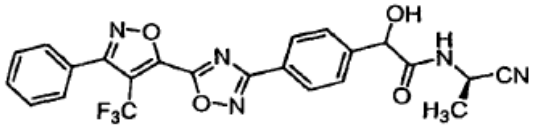


(38)

(*R/S*-Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int- V, 30 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,417 mmol), diclorhidrato de C-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metilamina (13,91 mg, 0,125 mmol) y BOP (55,4 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; Caudal = 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (4,9 mg, 0,001 mmol, 13 % de rendimiento): CL-EM = 525,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,10 - 8,24 (2 H, m), 7,70 (4 H, t, *J* = 8,03 Hz), 7,52 - 7,64 (3 H, m), 7,00 (1 H, d, *J* = 1,25 Hz), 6,88 (1 H, d, *J* = 1,51 Hz), 5,18 (1 H, s), 4,40 - 4,58 (2 H, m), 3,60 (3 H, s); CL-EM analítica: columna: Mac-mod Halo C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con 0,05 % de TFA; fase móvil B: 90 : 10 acetonitrilo : agua con 0,05 % de TFA; Temperatura: 45 ºC; Gradiente: 0 - 100 % de B a lo largo de 4 minutos, caudal = 4 ml/min, retención de producto = 2,0 min

Ejemplo 39

N-((*R*)-1-Cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

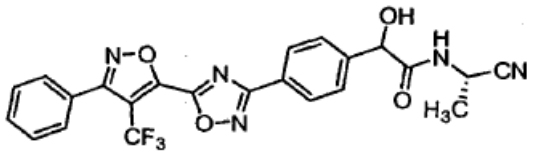


(39)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 40 mg, 0,093 mmol) y (R)-2-aminopropanonitrilo (Int-X, 13,00 mg, 0,185 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadieron 4-metilmorfolina (37,5 mg, 0,371 mmol) y HATU (45,8 mg, 0,121 mmol). Después de agitar 1 h, la mezcla se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 2 - CH_3CN/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 35 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 28,5 min) para proporcionar el enantiómero individual N-((*R*)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (27 mg, 0,055 mmol, 59,6 % de rendimiento): $[M+H]^+$= 484,0; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,93 (1 H, d, *J* = 7,70 Hz), 8,13 - 8,24 (2 H, m), 7,50 - 7,80 (7 H, m), 5,17 (1 H, s), 4,86 - 4,91 (1 H, m), 1,56 (3 H, d, *J* = 7,04 Hz); HPLC TR pico = 9,9 min (Método A).

Ejemplo 40

N-((S)-1-Cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

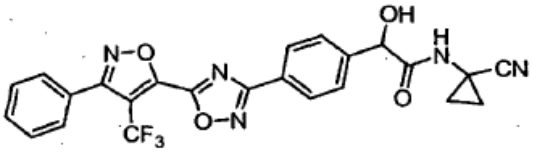


(40)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 37 mg, 0,086 mmol), (*S*)-2-aminopropanonitrilo (Int-XI, 9,0 mg, 0,13 mmol) [véase también, McLaughlin, M. et al., *J. Org. Chem.*, 68 : 50 - 54 (2003)], 4-metilmorfolina (34,7 mg, 0,343 mmol) y HATU (42,4 mg, 0,112 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Después de agitar 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 38 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,3 min) para proporcionar el enantiómero individual N-((*S*)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12 mg, 0,023 mmol, 27,3 % de rendimiento): $[M+H]^+$ = 484,2; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,13 - 8,25 (2 H, m), 7,54 - 7,77 (7 H, m), 5,19 (1 H, s), 4,87 (1 H, q), 1,54 (3 H, d, *J* = 7,04 Hz); HPLC TR pico = 11,1 min (Método A).

Ejemplo 41

N-(1-Cianociclopropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

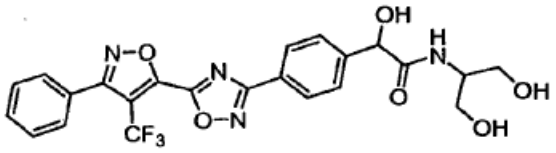


(41)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 60 mg, 0,139 mmol), 1-aminociclopropanocarbonitrilo-HCl (24,74 mg, 0,21 mmol), HATU (68,8 mg, 0,181 mmol) y 4-metilmorfolina (56,3 mg, 0,556 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Después de agitar 1 h, esto se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® 21,0 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,8 min) para proporcionar el enantiómero individual N-(1-cianociclopropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (15 mg, 0,028 mmol, 20,46 % de rendimiento): CL-EM = 496,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,12 - 8,28 (2 H, m), 7,52 - 7,79 (7 H, m), 5,16 (1 H, s), 1,42 - 1,61 (2 H, m), 1,12 - 1,34 (2 H, m); HPLC TR pico = 9,9 min (Método A).

Ejemplo 42

N-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

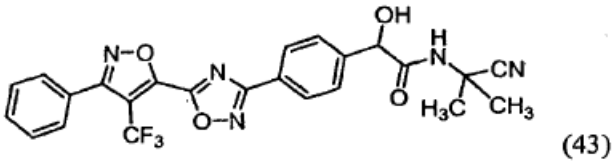


(42)

Un único enantiómero, ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 30 mg, 0,070 mmol), (*R/S*)-2-aminopropano-1,3-diol (9,51 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Después de agitar 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,33 min) para proporcionar el producto N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida como una mezcla de diastereómeros (13 mg, 0,023 mmol, 32,6 % de rendimiento): CL-EM = 505,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,12 - 8,27 (2 H, m), 7,92 - 8,01 (1 H, m), 7,50 - 7,81 (7 H, m), 5,16 (1 H, s), 3,95 (1 H, dt, *J* = 8,53, 5,42 Hz), 3,55 - 3,79 (4 H, m); HPLC TR pico = 8,3 min (Método A).

Ejemplo 43

N-(2-Cianopropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

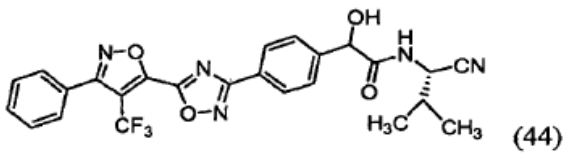


(43)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 30 mg, 0,070 mmol), 2-amino-2-metilpropanonitrilo-HCl (12,58 mg, 0,104 mmol) [Ingate, S. T. et al., *Tetrahedron*, 53 : 17795 - 17814 (1997)], HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Después de agitar 1 h, la mezcla se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para proporcionar el enantiómero individual N-(2-cianopropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (3,7 mg, 0,007 mmol, 10,7 % de rendimiento): CL-EM = 498,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,13 - 8,19 (2 H, m), 7,49 - 7,70 (7 H, m), 5,13 (1 H, s), 1,71 (3 H, s), 1,67 (3 H, s); HPLC TR pico = 2,9 min (Método E).

Ejemplo 44

N-((*S*)-1-Ciano-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



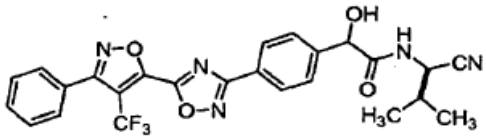
(44)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 45 mg, 0,104 mmol), (*S*)-2-amino-3-metilbutanonitrilo (Int-XIII), sal de ácido fórmico (15,04 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (42,2 mg, 0,417 mmol) y HATU (51,6 mg, 0,136 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Después de agitar 1 h, esto se purificó a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm,

partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el enantiómero individual N-((*S*)-1-ciano-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (3,8 mg, 0,007 mmol, 7,1 % de rendimiento, y su pureza fue de un 100 %): CL-EM = 512,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (500 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,32 Hz), 7,48 - 7,72 (7 H, m), 5,19 (1 H, s), 4,63 (1 H, d, *J* = 7,49 Hz), 2,01 - 2,15 (1 H, m, *J* = 13,80, 6,83, 6,83, 6,66 Hz), 1,07 (3 H, d, *J* = 6,66 Hz), 0,95 (3 H, d, *J* = 6,94 Hz); HPLC TR pico = 3,0 min (Método E).

Ejemplo 45

N-((*R*)-1-Ciano-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

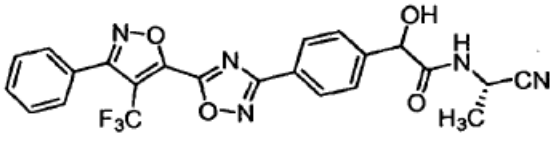


(45)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 40 mg, 0,093 mmol), (R)-2-amino-3-metilbutanonitrilo (Int-VII, 9,10 mg, 0,093 mmol), HATU (45,8 mg, 0,121 mmol) y 4-metilmorfolina (37,5 mg, 0,371 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Después de agitar 1 h, la mezcla se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 2 - CH_3CN/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 35 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 30,3 min) para proporcionar el enantiómero individual N-((*R*)-1-ciano-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (20 mg, 0,037 mmol, 40,1 % de rendimiento): CL-EM = 512,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,90 (1 H, d, *J* = 8,58 Hz), 8,13 - 8,26 (2 H, m), 7,50 - 7,81 (7 H, m), 5,21 (1 H, s), 4,54 - 4,69 (1 H, m), 2,05 - 2,25 (1 H, m), 1,09 (3 H, d, *J* = 6,82 Hz), 0,98 (3 H, d, *J* = 6,60 Hz); HPLC TR pico = 10,5 min (Método A).

Ejemplo 46

N-((*S*)-1-Cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

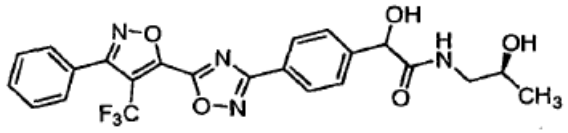


(46)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Vb, 25 mg, 0,058 mmol), (S)-2-aminopropanonitrilo (Int-X, 6,09 mg, 0,087 mmol), HATU (28,7 mg, 0,075 mmol)) y 4-metilmorfolina (23,45 mg, 0,232 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 250 mm elución en gradiente con el Método 2 - CH_3CN/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 25,5 min) para proporcionar el enantiómero individual N-((*S*)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (10 mg, 0,019 mmol, 32,1 % de rendimiento): CL-EM = 484,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,12 - 8,26 (2 H, m), 7,50 - 7,78 (7 H, m), 5,17 (1 H, s), 4,85 - 4,94 (1 H, m), 1,56 (3 H, d, *J* = 7,26 Hz); HPLC TR pico = 9,9 min (Método A).

Ejemplo 47

2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

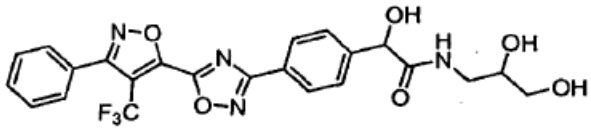


(47)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), (S)-(+)-1-amino-2-propanol (7,84 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Después de agitar 1 h, la mezcla se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,8 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-((*S*)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (19 mg, 0,031 mmol, 44,7 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros: CL-EM = 489,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,54 - 7,74 (7 H, m), 5,15 (1 H, s), 3,80 - 3,92 (1 H, m), 3,12 - 3,42 (2 H, m), 1,13 (3 H, d, *J* = 4,83 Hz); HPLC TR pico = 8,6 min (Método A).

Ejemplo 48

N-((R,S)-2,3-Dihidroxipropil)-(*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

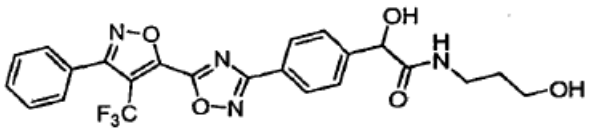


(48)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), (*R/S*)-3-aminopropano-1,2-diol (9,51 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 28,9 min) para proporcionar (*R/S*)-N-(2,3-dihidroxipropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (15 mg, 0,022 mmol, 32,1 % de rendimiento): CL-EM = 505,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,50 - 7,81 (7 H, m), 5,15 (1 H, s), 3,65 - 3,79 (1 H, m), 3,41 - 3,52 (2 H, m), 3,23 - 3,39 (2 H, m); HPLC TR pico = 7,9 min (Método A).

Ejemplo 49

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

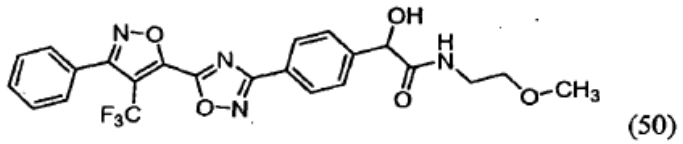


(49)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), 3-aminopropan-1-ol (7,84 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,4 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12 mg, 0,018 mmol, 26,5 % de rendimiento): CL-EM = 489,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,12 - 8,30 (2 H, m), 7,47 - 7,74 (7 H, m), 7,06 (1 H, s. a.), 5,22 (1 H, d, *J* = 4,83 Hz), 4,38 (1 H, t, *J* = 5,71 Hz), 3,56 - 3,75 (2 H, m), 3,31 - 3,52 (2 H, m), 1,91 - 2,08 (1 H, m), 1,63 - 1,81 (2 H, m); HPLC TR pico = 8,4 min (Método A).

Ejemplo 50

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

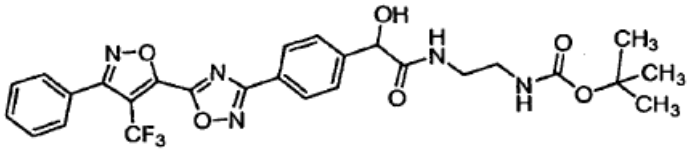


(50)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), 3-aminopropan-1-ol (7,84 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,4 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12 mg, 0,018 mmol, 26,5 % de rendimiento): CL-EM = 489,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,20 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,50 - 7,71 (7 H, m), 6,82 - 6,90 (1 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,41 - 3,62 (4 H, m), 3,34 (3 H, s) HPLC TR pico = 9,1 min (Método A).

Ejemplo 51

2-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)etilcarbamato de (*R/S*)-*terc*-butilo

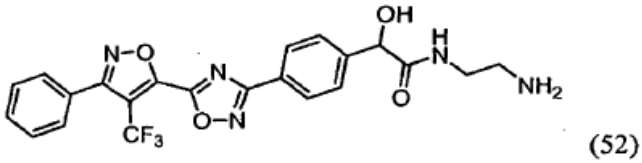


(51)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 170 mg, 0,394 mmol), 2-aminoetilcarbamato *de terc*-butilo (95 mg, 0,591 mmol), 4-metilmorfolina (159 mg, 1,577 mmol) y HATU (195 mg, 0,512 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 31,6 min) para proporcionar 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)etilcarbamato de (*R/S*)-terc-butilo (80 mg, 0,133 mmol, 33,6 % de rendimiento): CL-EM = 474,1 $[M+H - C_5H_9O_2]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,51 - 7,74 (7 H, m), 5,12 (1 H, s), 3,35 (2 H, s. a.), 3,17 - 3,22 (2 H, m), 1,43 (9 H, s); HPLC TR pico = 9,8 min (Método A).

Ejemplo 52

(*R/S*)-N-(2-Aminoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA

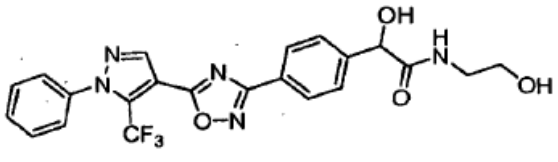


(52)

2-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)etilcarbamato de (*R/S*)-*terc*-butilo (Ejemplo 51, 80 mg, 0,139 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Todo el disolvente se retiró para proporcionar (*R/S*)-*N*-(2-aminoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (70 mg, 0,116 mmol, 83 % de rendimiento): CL-EM = 474,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,62 (1 H, t, *J* = 5,93 Hz), 8,19 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,55 - 7,76 (7 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,39 - 3,64 (2 H, m), 3,07 (2 H, t, *J* = 6,15 Hz); HPLC TR pico = 6,3 min (Método A).

Ejemplo 53

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

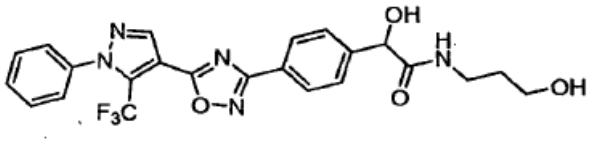


(53)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 40 mg, 0,093 mmol), 2-aminoetanol (8,52 mg, 0,139 mmol), HATU (45,9 mg, 0,121 mmol) y 4-metilmorfolina (37,6 mg, 0,372 mmol) se añadieron a un vial. Se agitó durante 20 min y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,1 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (20 mg, 0,040 mmol, 43,2 % de rendimiento): CL-EM = 474,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,46 (1 H, s), 8,12 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,50 - 7,73 (7 H, m), 5,13 (1 H, s), 3,58 - 3,69 (2 H, m), 3,35 - 3,40 (2 H, m); HPLC TR pico = 6,8 min (Método A).

Ejemplo 54

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

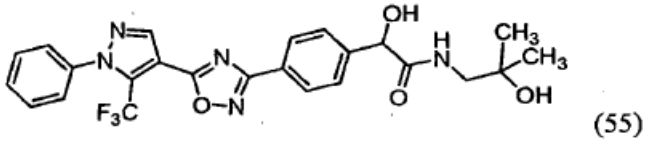


(54)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 40 mg, 0,093 mmol), 3-aminopropan-1-ol (10,47 mg, 0,139 mmol), HATU (45,9 mg, 0,121 mmol) y 4-metilmorfolina (37,6 mg, 0,372 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se agitó durante 20 min y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,1 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (20 mg, 0,032 mmol, 34,4 % de rendimiento): CL-EM = 488,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,42 - 8,50 (1 H, m), 8,12 (2 H, dd, *J* = 8,57, 3,30 Hz), 7,51 - 7,73 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,58 (2 H, t, *J* = 6,15 Hz), 3,35 (2 H, t, *J* = 6,81 Hz), 1,74 (2 H, quin, *J* = 6,59 Hz); HPLC TR pico = 6,8 min (Método A).

Ejemplo 55

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



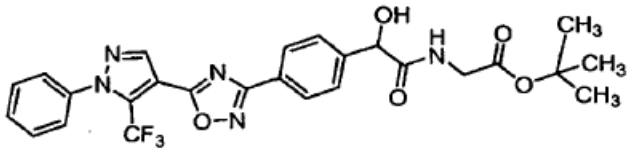
(55)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 40 mg, 0,093 mmol), 1-amina-2-metilpropan-2-ol (12,43 mg, 0,139 mmol), 4-metilmorfolina (37,6 mg, 0,372 mmol) y HATU (45,9 mg, 0,121 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se agitó durante 20 min y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de metanol hasta el 100 % de metanol a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,2 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (20 mg, 0,036 mmol, 39,2 % de rendimiento): CL-EM = 502,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,48 (1 H, s), 8,13 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,52 - 7,76 (7 H, m), 5,16 (1 H, s), 3,25 (2 H, s), 1,17 (3 H, s), 1,14 (3 H, s); HPLC

TR pico = 7,3 min (Método A).

Ejemplo 56

2-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acetato de (*R/S*)-*terc*-butilo

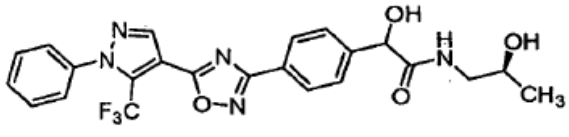


(56)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 40 mg, 0,093 mmol), 2-aminoacetato de *terc*-butilo (18,29 mg, 0,139 mmol), HATU (45,9 mg, 0,121 mmol) y 4-metilmorfolina (37,6 mg, 0,372 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Se agitó durante 20 min y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 15 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 16,4 min) para proporcionar 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acetato de (*R/S*)-*terc*-butilo (20 mg, 0,035 mmol, 37,9 % de rendimiento): CL-EM = 488,1 $[M+H - C_4H_9]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,46 (1 H, s), 8,12 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,50 - 7,75 (7 H, m), 5,17 (1 H, s), 3,90 (2 H, s), 1,44 (9 H, s); HPLC TR pico = 9,1 min (Método A).

Ejemplo 57

2-Hidroxi-N-((S)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

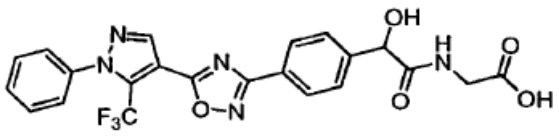


(57)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 40 mg, 0,093 mmol), (S)-1-aminopropan-2-ol (10,47 mg, 0,139 mmol), HATU (45,9 mg, 0,121 mmol) y 4-metilmorfolina (37,6 mg, 0,372 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Se agitó durante 20 min antes de que se añadiera HATU adicional (35,3 mg, 0,093 mmol). Después de agitar durante 10 min adicionales, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 15 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto 15,1 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (20 mg, 0,041 mmol, 43,8 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros: CL-EM = 488,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,46 (1 H, s), 8,12 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,52 - 7,72 (7 H, m), 5,14 (1 H, s), 3,78 - 3,94 (1 H, m), 3,13 - 3,34 (2 H, m), 1,13 (3 H, d, *J* = 7,47 Hz); HPLC TR pico = 7,0 min (Método A).

Ejemplo 58

(*R/S*)-ácido 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acético



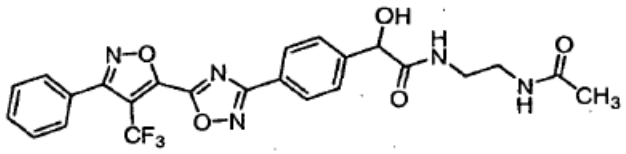
(58)

2-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acetato de (*R/S*)-*terc*-butilo (Ejemplo 56, 30 mg, 0,055 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y MeOH (1,50 ml). A continuación, se añadió LiOH (2,64 mg, 0,110 mmol). Después de 20 min, se añadió LiOH adicional (2,64 mg, 0,110 mmol). Después de otros 20 min, se usó HCl 1 N para ajustar el pH a 4 - 5. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió EtOAc y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar ácido (*R/S*)-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acético (15 mg, 0,029 mmol, 52,2 % de

rendimiento): CL-EM = 488,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,47 (1 H, s), 8,13 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,53 - 7,75 (7 H, m), 5,17 (1 H, s), 3,99 (2 H, s); HPLC TR pico = 7,1 min (Método A).

Ejemplo 59

(*R/S*)-N-(2-Acetamidoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

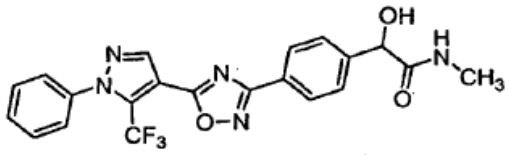


(59)

(*R/S*)-N-(2-Aminoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (Ejemplo 52, 30 mg, 0,063 mmol), ácido acético (7,61 mg, 0,127 mmol), HATU (36,1 mg, 0,095 mmol) y 4-metilmorfolina (32,0 mg, 0,317 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 30 min y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, 20 ml/min, 220 nM, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 15 min (El tiempo de retención de producto fue de 18,4 min) para dar (*R/S*)-N-(2-acetamidoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (10 mg, 0,019 mmol, 29,8 % de rendimiento): CL-EM = 516,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,18 (2 H, d, *J* = 8,35 Hz), 7,54 - 7,73 (7 H, m), 5,12 (1 H, s), 3,34 - 3,39 (2 H, m), 3,24 - 3,29 (2 H, m), 1,89 (3 H, s); HPLC TR pico = 7,4 min (Método A).

Ejemplo 60

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

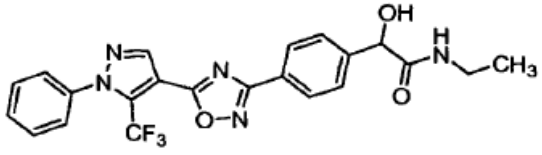


(60)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 35 mg, 0,081 mmol), metanamina-HCl (8,24 mg, 0,122 mmol), HATU (40,2 mg, 0,106 mmol) y 4-metilmorfolina (32,9 mg, 0,325 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto 13,0 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (30 mg, 0,066 mmol, 82 % de rendimiento): CL-EM = 444,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,46 (1 H, s), 8,07 - 8,15 (2 H, m), 7,51 - 7,71 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,35 (1 H, s), 2,79 (3 H, s); HPLC TR pico = 7,4 min (Método A).

Ejemplo 61

(*R/S*)-N-Etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



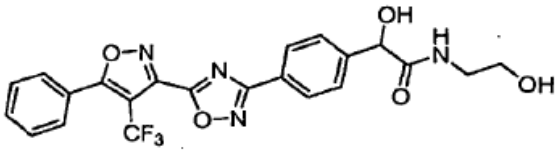
(61)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 35 mg, 0,081 mmol), etanamina-HCl (9,95 mg, 0,122 mmol), HATU (40,2 mg, 0,106 mmol) y 4-metilmorfolina (32,9 mg, 0,325 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 13,3 min) para proporcionar (*R/S*)-N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (30 mg, 0,063 mmol, 77 % de rendimiento): CL-

EM = 458,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,46 (1 H, s), 8,11 (2 H, d, *J* = 8,58 Hz), 7,51 - 7,72 (7 H, m), 5,09 (1 H, s), 3,24 - 3,30 (2 H, m), 1,14 (3 H, t, *J* = 7,15 Hz); HPLC TR pico = 7,9 min (Método A).

Ejemplo 62

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

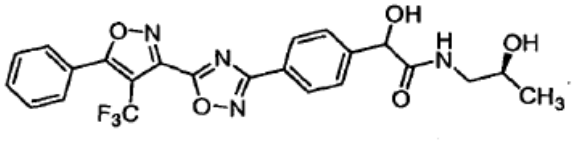


(62)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 30 mg, 0,070 mmol), 2-aminoetanol (6,37 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 18 min, retención de producto = 17,9 min (20 ml/min, 220 nM) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (25 mg, 0,047 mmol, 68,2 % de rendimiento): CL-EM = 475,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,25 (1 H, t, *J* = 5,94 Hz), 8,09 - 8,19 (2 H, m), 7,5 : 8 - 7,84 (7 H, m), 5,14 (1 H, s), 3,60 - 3,67 (2 H, m), 3,34 - 3,44 (2 H, m); HPLC TR pico = 8,2 min (Método A).

Ejemplo 63

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((*S*)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

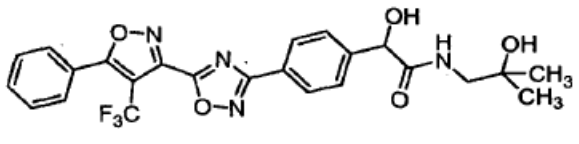


(63)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 30 mg, 0,070 mmol), (S)-1-aminopropan-2-ol (7,84 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,9 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((*S*)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (18 mg, 0,033 mmol, 47,1 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. CL-EM = 489,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,09 - 8,20 (2 H, m), 7,55 - 7,86 (7 H, m), 5,15 (1 H, s), 3,80 - 3,94 (1 H, m, *J* = 9,11, 6,67, 6,67, 4,62 Hz), 3,09 - 3,37 (2 H, m), 1,14 (3 H, dd, *J* = 6,27, 1,21 Hz); HPLC TR pico = 8,4 min (Método A).

Ejemplo 64

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



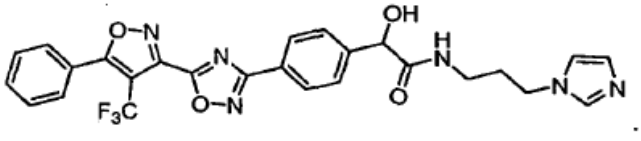
(64)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 30 mg, 0,070 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (9,30 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que

contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,9 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (20 mg, 0,037 mmol, 52,6 % de rendimiento): CL-EM = 503,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,20 (2 H, m), 7,54 - 7,85 (7 H, m), 5,17 (1 H, s), 3,25 (2 H, s), 1,17 (3 H, s), 1,15 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,7 min (Método A).

Ejemplo 65

(*R/S*)-N-(3-(1H-Imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA

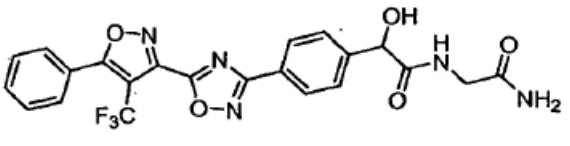


. TFA (65)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 30 mg, 0,070 mmol), 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (13,06 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 10,5 min) para proporcionar (*R/S*)-N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (20 mg, 0,029 mmol, 42,3 % de rendimiento): CL-EM = 539,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,90 (1 H, s), 8,13 - 8,19 (2 H, m), 7,52 - 7,83 (9 H, m), 5,16 (1 H, s), 4,23 (2 H, td, *J* = 6,88, 3,41 Hz), 3,26 - 3,31 (2 H, m), 2,12 (2 H, dq, *J* = 6,82, 6,68 Hz); HPLC TR pico = 7,8 min (Método A).

Ejemplo 66

(*R/S*)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

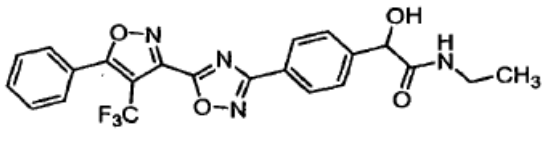


(66)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 30 mg, 0,070 mmol), 2-aminoacetamida (7,73 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,5 min) para proporcionar (*R/S*)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (18 mg, 0,029 mmol, 42,2 % de rendimiento): CL-EM = 488,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 7,48 Hz), 7,58 - 7,87 (7 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,81 - 4,13 (2 H, m); HPLC TR pico = 8,0 min (Método A).

Ejemplo 67

(*R/S*)-N-Etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



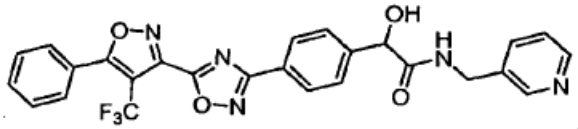
(67)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 30 mg, 0,070 mmol), etanamina-HCl (8,51 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto 12,1 = min) para proporcionar (*R/S*)-N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-

(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (25 mg, 0,049 mmol, 69,8 % de rendimiento): CL-EM = 459,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,48 - 7,85 (7 H, m), 5,10 (1 H, s), 3,28 (2 H, dd, *J* = 7,15, 0,99 Hz), 1,14 (3 H, t, *J* = 7,26 Hz); HPLC TR pico = 9,2 min (Método A).

Ejemplo 68

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida-TFA

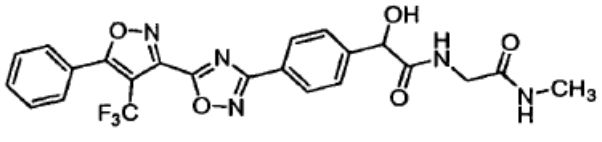


. TFA (68)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 30 mg, 0,070 mmol), piridin-3-ilmetanamina (11,28 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 10,7 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida-TFA (20 mg, 0,029 mmol, 41,8 % de rendimiento): CL-EM = 522,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,72 (2 H, s. a.), 8,47 (1 H, d, *J* = 8,14 Hz), 8,15 (2 H, d, *J* = 8,58 Hz), 7,99 (1 H, dd, *J* = 7,92, 5,94 Hz), 7,57 - 7,88 (7 H, m), 5,22 (1 H, s), 4,62 (2 H, s); HPLC TR pico = 7,7 min (Método A).

Ejemplo 69

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

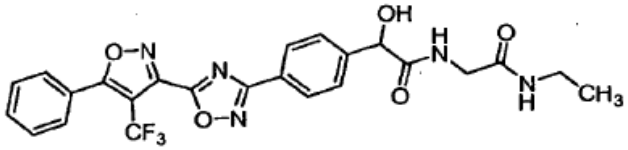


(69)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 30 mg, 0,070 mmol), 2-amino-N-metilacetamida (9,19 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (70,4 mg, 0,696 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante la noche antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,0 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (3,5 mg, 6,28 µmol, 9,03 % de rendimiento): CL-EM = 502,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,55 (1 H, s. a.), 8,17 (2 H, d, *J* = 8,14 Hz), 7,59 - 7,85 (7 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,78 - 4,01 (2 H, m), 2,75 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,2 min (Método A).

Ejemplo 70

(*R/S*)-N-(2-(Etilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



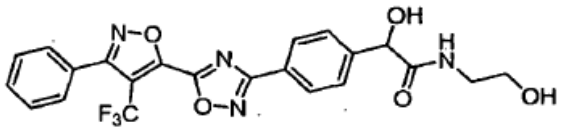
(70)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-IX, 24 mg, 0,049 mmol), etanamina-HCl (6,01 mg, 0,074 mmol), 4-metilmorfolina (19,88 mg, 0,197 mmol) y HATU (24,29 mg, 0,064 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el

0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 15 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 15,7 min) para proporcionar (*R/S*)-N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (5 mg, 7,62 µmol, 15,52 % de rendimiento): CL-EM = 516,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,59 - 7,84 (7 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,79 - 3,99 (2 H, m), 3,15 - 3,27 (2 H, m), 1,11 (3 H, t, *J* = 7,26 Hz); HPLC TR pico = 8,6 min (Método A).

Ejemplo 71

2-Hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

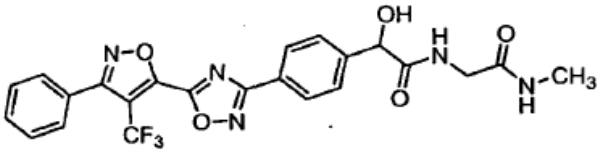


(71)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Ex-Va, 60 mg, 0,139 mmol), 2-aminoetanol (12,75 mg, 0,209 mmol), 4-metilmorfolina (56,3 mg, 0,556 mmol) y HATU (68,8 mg, 0,181 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h antes de que esta se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,5 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (40 mg, 0,078 mmol, 56,4 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 475,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,15 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,52 - 7,73 (7 H, m), 5,14 (1 H, s), 3,64 (2 H, t), 3,38 (2 H, td, *J* = 5,67, 3,63 Hz), 2,15 (1 H, s); HPLC TR pico = 8,4 min (Método A).

Ejemplo 72

2-Hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

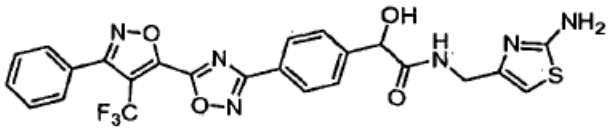


(72)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 60 mg, 0,139 mmol), 2-amino-N-metilacetamida (12,26 mg, 0,139 mmol), 4-metilmorfolina (56,3 mg, 0,556 mmol) y HATU (68,8 mg, 0,181 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h antes de que esta se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,4 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (13 mg, 0,025 mmol, 18,02 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 502,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,10 - 8,25 (2 H, m), 7,53 - 7,82 (7 H, m), 5,20 (1 H, s), 3,77 - 4,01 (2 H, m), 2,75 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,4 min (Método A).

Ejemplo 73

(*R/S*)-N-((2-Aminotiazol-4-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA

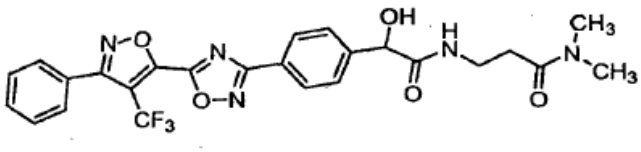


. TFA (73)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), 4-(aminometil)tiazol-2-amina (13,48 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,4 min) para proporcionar (*R/S*)-N-((2-aminotiazol-4-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (10 mg, 0,012 mmol, 17,4 % de rendimiento): CL-EM = 543,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,18 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,53 - 7,78 (7 H, m), 6,54 (1 H, s), 5,21 (1 H, s), 4,32 (2 H, s); HPLC TR pico = 8,1 min (Método A).

Ejemplo 74

3-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,N-dimetilpropanamida

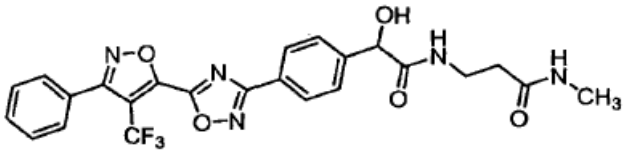


(74)

Ácido 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Ejemplo 4, 35 mg, 0,070 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) antes de la adición de dimetilamina-HCl (11,36 mg, 0,139 mmol), 4-metilmorfolina (0,046 ml, 0,418 mmol) y BOP (61,6 mg, 0,139 mmol). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21,2 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 15 ml/min, 220 nM, tiempo de retención de producto = 33,5 min) para dar 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,N-dimetilpropanamida (16,1 mg, 0,030 mmol, 42,8 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 530,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,69 (4 H, d, *J* = 8,14 Hz), 7,49 - 7,65 (3 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,51 (2 H, t, *J* = 6,49 Hz), 2,98 (3 H, s), 2,92 (3 H, s), 2,60 (2 H, t, *J* = 6,60 Hz). HPLC TR pico = 9,6 min (Método Analítico D).

Ejemplo 75

(*R/S*)-3-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilpropanamida

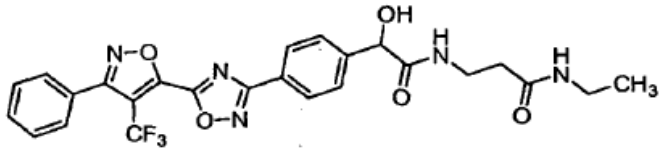


(75)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Ejemplo 22, 22 mg, 0,044 mmol), metanamina-HCl (4,43 mg, 0,066 mmol), 4-metilmorfolina (17,72 mg, 0,175 mmol) y HATU (21,65 mg, 0,057 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,6 min) para proporcionar (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilpropanamida (9 mg, 0,015 mmol, 35,2 % de rendimiento): CL-EM = 516,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,53 - 7,77 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,50 (2 H, td, *J* = 6,71, 2,64 Hz), 2,69 (3 H, s), 2,40 (2 H, t, *J* = 6,71 Hz); HPLC TR pico = 8,3 min (Método A).

Ejemplo 76

(*R/S*)-N-Etil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido) propanamida

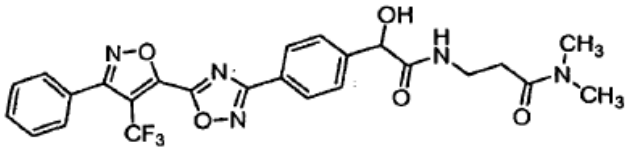


(76)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Ejemplo 22, 22 mg, 0,044 mmol), etanamina-HCl (5,36 mg, 0,066 mmol), 4-metilmorfolina (17,72 mg, 0,175 mmol) y HATU (21,65 mg, 0,057 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto 13,4) para proporcionar (*R/S*)-N-etil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (8 mg, 0,015 mmol, 33,5 % de rendimiento): CL-EM = 530,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,10 - 8,23 (2 H, m), 7,52 - 7,74 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,43 - 3,57 (2 H, m), 3,17 (2 H, q, *J* = 7,41 Hz), 2,40 (2 H, t, *J* = 6,71 Hz), 1,09 (3 H, t, *J* = 7,26 Hz); HPLC TR pico = 8,6 min (Método A).

Ejemplo 77

(*R/S*)-3-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,N-dimetilpropanamida

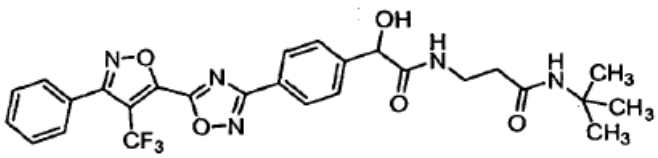


(77)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Ejemplo 22, 22 mg, 0,044 mmol), dimetilamina-HCl (5,36 mg, 0,066 mmol), 4-metilmorfolina (17,72 mg, 0,175 mmol) y HATU (21,65 mg, 0,057 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 13,4 min) para proporcionar (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,N-dimetilpropanamida (9 mg, 0,016 mmol, 36,4 % de rendimiento): CL-EM = 530,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 - 8,19 (2 H, m), 7,55 - 7,71 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,51 (2 H, t, *J* = 6,60 Hz), 2,98 (3 H, s), 2,92 (3 H, s), 2,60 (2 H, t, *J* = 6,49 Hz); HPLC TR pico = 8,8 min (Método A).

Ejemplo 78

(*R/S*)-N-*terc*-Butil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido) propanamida



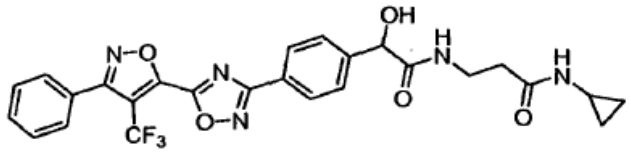
(78)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Ejemplo 22, 22 mg, 0,044 mmol), 2-metilpropan-2-amina (4,80 mg, 0,066 mmol), 4-metilmorfolina (17,72 mg, 0,175 mmol) y HATU (21,65 mg, 0,057 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta

el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 13,9) para proporcionar (*R/S*)-N-*terc*-butil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (10 mg, 0,016 mmol, 37,1 % de rendimiento): CL-EM = 558,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,53 - 7,74 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,41 - 3,53 (2 H, m), 2,27 - 2,41 (2 H, m), 1,30 (9 H, s); HPLC TR pico = 9,4 min (Método A).

Ejemplo 79

(*R/S*)-N-Ciclopropil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida

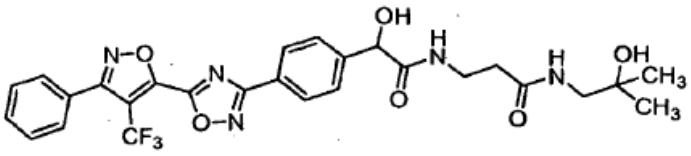


(79)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Ejemplo 22, 22 mg, 0,044 mmol), ciclopropanamina-HCl (6,15 mg, 0,066 mmol), 4-metilmorfolina (17,72 mg, 0,175 mmol) y HATU (21,65 mg, 0,057 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 13,3 min) para proporcionar (*R/S*)-N-ciclopropil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (9 mg, 0,016 mmol, 35,5 % de rendimiento): CL-EM = 542,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,54 - 7,75 (7 H, m), 5,10 (1 H, s), 3,45 - 3,55 (2 H, m), 2,56 - 2,68 (1 H, m), 2,37 (2 H, t, *J* = 6,49 Hz), 0,63 - 0,76 (2 H, m), 0,35 - 0,49 (2 H, m); HPLC TR pico = 8,7 min (Método A).

Ejemplo 80

(*R/S*)-3-(2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)propanamida

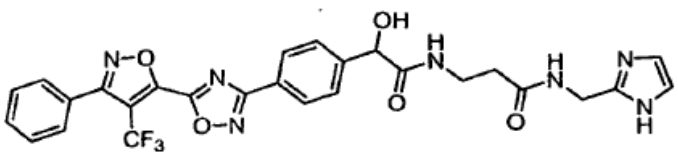


(80)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Ejemplo 22, 22 mg, 0,044 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (5,85 mg, 0,066 mmol), 4-metilmorfolina (17,72 mg, 0,175 mmol) y HATU (21,65 mg, 0,057 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 13,2 min) para proporcionar (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)propanamida (2 mg, 2,99 µmol, 6,83 % de rendimiento): CL-EM = 574,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,50 - 7,79 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,48 - 3,58 (2 H, m), 3,14 - 3,22 (2 H, m), 2,48 (2 H, t, *J* = 6,71 Hz), 1,16 (3 H, s), 1,16 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,2 min (Método A).

Ejemplo 81

(*R/S*)-N-((1H-Imidazol-2-il)metil)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida, TFA



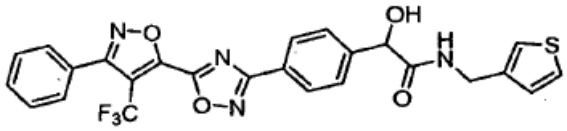
. TFA (81)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico

(Ejemplo 22, 22 mg, 0,044 mmol), (1H-imidazol-2-il)metanamina-2HCl (11,17 mg, 0,066 mmol), 4-metilmorfolina (17,72 mg, 0,175 mmol) y HATU (21,65 mg, 0,057 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 13,1 min) para proporcionar (*R/S*)-N-((1H-imidazol-2-il)metil)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida-TFA (1 mg, 1,252 µmol, 2,86 % de rendimiento): CL-EM = 582,3 $[M+H]^+$; RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,15 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,54 - 7,74 (7 H, m), 7,41 (2 H, s), 5,13 (1 H, s), 4,59 (2 H, s), 3,46 - 3,69 (2 H, m), 2,44 - 2,58 (2 H, m); HPLC TR pico = 7,7 min (Método A).

Ejemplo 82

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tiofen-3-ilmetil)acetamida

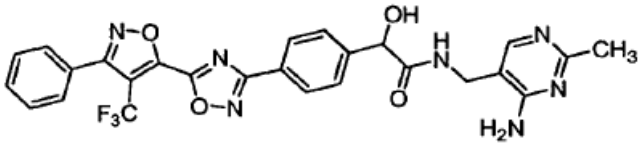


(82)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), tiofen-3-ilmetanamina (11,8 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tiofen-3-ilmetil)acetamida (12,9 mg, 0,025 mmol, 35,2 % de rendimiento): CL-EM = 527,1 $[M+H]^+$; RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,52 - 7,76 (7 H, m), 7,26 (1 H, dd, *J* = 5,02, 1,25 Hz), 6,85 - 7,01 (2 H, m), 5,16 (1 H, s), 4,60 (2 H, s); HPLC TR pico = 3,0 min (Método E).

Ejemplo 83

(*R/S*)-N-((4-Amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

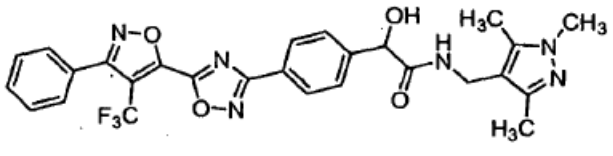


(83)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), 5-(aminometil)-2-metilpirimidin-4-amina-2HCl (22,02 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-N-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (17,5 mg, 0,032 mmol, 45,6 % de rendimiento): CL-EM = 552,1 $[M+H]^+$; RMN de ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,50 - 7,70 (7 H, m), 5,15 (1 H, s), 4,25 (2 H, d, *J* = 4,02 Hz), 2,40 (3 H, s); HPLC TR pico = 2,4 min (Método E).

Ejemplo 84

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida

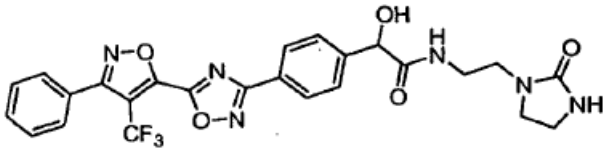


(84)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina-HCl (18,33 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C 18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida (17,2 mg, 0,031 mmol, 44,8 % de rendimiento): CL-EM = 553,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,50 - 7,69 (8 H, m), 5,10 (1 H, s), 4,19 (2 H, d, *J* = 5,27 Hz), 3,65 (3 H, s), 2,17 (3 H, s), 2,12 (3. H, s); HPLC TR pico = 2,6 min (Método E).

Ejemplo 85

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

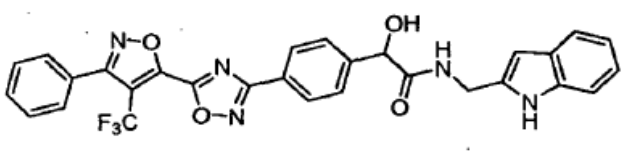


(85)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 25 mg, 0,058 mmol), 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona (22,46 mg, 0,087 mmol), 4-metilmorfolina (23,45 mg, 0,232 mmol) y HATU (28,7 mg, 0,075 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (13,2 mg, 0,024 mmol, 42,0 % de rendimiento): CL-EM = 543,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,23 (2 H, m), 7,54 - 7,73 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,32 - 3,49 (6 H, m), 3,21 - 3,29 (2 H, m); HPLC TR pico = 2,4 min (Método E).

Ejemplo 86

(*R/S*)-N-((1H-Indol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



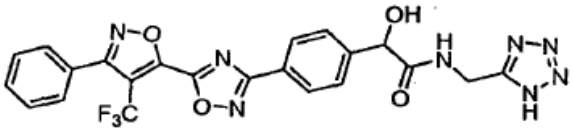
(86)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), (1H-indol-2-il)metanamina (10,17 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante

HPLC prep (YMC S5 ODS 5u 20 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 12,3 min) para proporcionar (*R/S*)-N-((1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (13 mg, 0,02 mmol, 43,7 % de rendimiento): CL-EM = 560,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,15 - 8,20 (2 H, m), 7,55 - 7,75 (9 H, m), 7,27 - 7,46 (2 H, m), 6,92 - 7,08 (2 H, m), 6,29 (1 H, s), 5,20 (1 H, s), 4,48 - 4,64 (2 H, m); HPLC TR pico = 10,7 min (Método A).

Ejemplo 87

(*R/S*)-N-((1H-Tetrazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

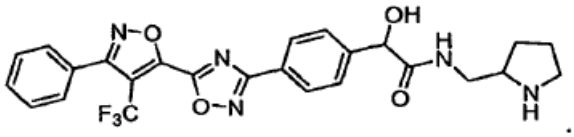


(87)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), 5-(aminometil)tetrazol (6,89 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 29,2 min) para proporcionar (*R/S*)-N-((1H-tetrazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12 mg, 0,023 mmol, 49,8 % de rendimiento): CL-EM = 513,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,24 (2 H, m), 7,53 - 7,75 (7 H, m), 5,22 (1 H, s), 4,67 - 4,81 (2 H, m); HPLC TR pico = 8,8 min (Método A).

Ejemplo 88

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)acetamida, TFA

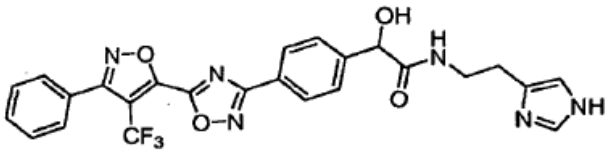


. TFA (88)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 30 mg, 0,070 mmol), 2-(aminometil)-1N-Boc-pirrolidina (20,9 mg, 0,104 mmol), 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) y HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 32,9 min) para proporcionar (*R/S*)-*terc*-butilo 2-((2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato (28 mg, 0,046 mmol, 65,6 % de rendimiento): CL-EM = 614,3 $[M+H]^+$. El 2-((2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R/S*)-*terc*-butilo (28 mg, 0,046 mmol) se añadió a TFA (1 ml, 12,98 mmol) y se agitó durante 30 min La mezcla de reacción se concentró para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)acetamida, TFA (24 mg, 0,037 mmol, 80 % de rendimiento): CL-EM = 514,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,18 (2 H, d, *J* = 7,92 Hz), 7,54 - 7,79 (7 H, m), 5,21 (1 H, s), 3,66 - 3,81 (1 H, m), 3,48 - 3,62 (2 H, m), 3,16 - 3,30 (2 H, m), 1,91 - 2,18 (3 H, m), 1,70 - 1,82 (1 H, m); HPLC TR pico = 8,3 min (Condición A).

Ejemplo 89

(*R/S*)-N-(2-(1H-Imidazol-4-il)etil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA

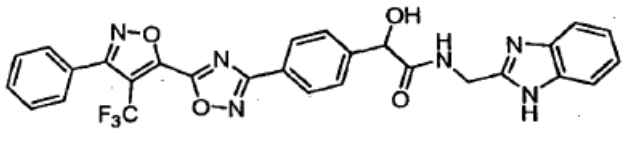


. TFA (89)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), histamina-2HCl (7,73 mg, 0,070 mmol), HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) y 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con 0,05 % de TFA; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con 0,05 % de TFA; Gradiente: 35 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (9,5 mg, 0,015 mmol, 32,1 % de rendimiento): CL-EM = 525,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,65 (1 H, s), 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,54 - 7,75 (7 H, m), 7,16 (1 H, s), 5,09 (1 H, s), 3,57 - 3,69 (1 H, m), 3,47 - 3,57 (1 H, m), 2,92 (2 H, t, *J* = 6,71 Hz); HPLC TR pico = 2,2 min (Método E).

Ejemplo 90

(*R/S*)-N-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

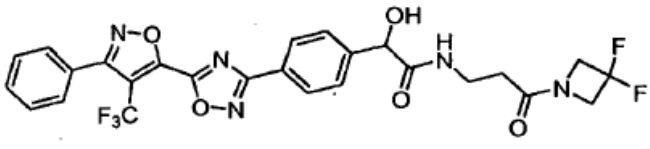


(90)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), (1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanamina (10,24 mg, 0,070 mmol), HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) y 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-N-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12,8 mg, 0,023 mmol, 49,3 % de rendimiento): CL-EM = 561,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,19 (2 H, d, *J* = 8,58 Hz), 7,51 - 7,79 (10 H, m), 7,34 (2 H, dd, *J* = 6,05, 3,19 Hz), 5,27 (1 H, s), 4,76 - 4,94 (2 H, m); HPLC TR pico = 2,6 min (Método E).

Ejemplo 91

(*R/S*)-N-(3-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



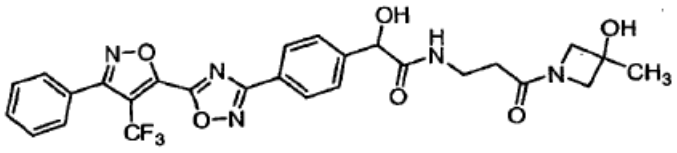
(91)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Int-V, 25 mg, 0,050 mmol), 3,3-difluoroazetidina-HCl (6,45 mg, 0,050 mmol), 4-metilmorfolina (20,13 mg, 0,199 mmol) y HATU (24,60 mg, 0,065 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se

purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 10,6 min) para proporcionar (*R/S*)-N-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (5 mg, 6,53 µmol, 13,12 % de rendimiento): CL-EM = 578,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 - 8,24 (2 H, m), 7,51 - 7,74 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 4,49 (2 H, td, *J* = 11,77, 7,04 Hz), 4,29 (2 H, t, *J* = 12,21 Hz), 3,45 - 3,58 (2 H, m), 2,38 - 2,52 (2 H, m); HPLC TR pico = 9,4 min (Método A).

Ejemplo 92

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(3-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-l,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

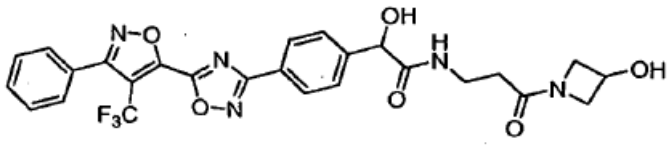


(92)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Int-V, 25 mg, 0,050 mmol), 4-metilmorfolina (20,13 mg, 0,199 mmol), 3-metilazetidin-3-ol, HCl (6,15 mg, 0,050 mmol) y HATU (24,60 mg, 0,065 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (Sun Fire C18 5u19 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,3 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(3-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (9 mg, 0,014 mmol, 27,8 % de rendimiento): CL-EM = 572,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 - 8,20 (2 H, m), 7,54 - 7,74 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 3,96 - 4,04 (2 H, m), 3,81 - 3,87 (2 H, m), 3,47 - 3,52 (2 H, m), 2,36 - 2,43 (2 H, m), 1,44 (3 H, d, *J* = 6,60 Hz); HPLC TR pico = 8,3 min (Método A).

Ejemplo 93

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

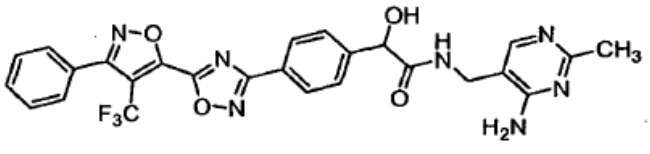


(93)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Int-V, 25 mg, 0,050 mmol), azetidin-3-ol, HCl (5,45 mg, 0,050 mmol), 4-metilmorfolina (20,13 mg, 0,199 mmol) y HATU (24,60 mg, 0,065 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (Sun Fire C 18 5u19 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, retención de producto = 11,15 min (20 ml/min, 220 nM) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8 mg, 0,013 mmol, 26,2 % de rendimiento): CL-EM = 558,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,19 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,52 - 7,78 (7 H, m), 5,11 (1 H, s), 4,40 - 4,57 (1 H, m), 4,10 - 4,38 (2 H, m), 3,89 (1 H, ddd, *J* = 9,52, 4,24, 1,21 Hz), 3,68 - 3,80 (1 H, m), 3,49 (2 H, t, *J* = 6,27 Hz), 2,27 - 2,46 (2 H, m); HPLC TR pico = 8,1 min (Método A).

Ejemplo 94

N-((4-Amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

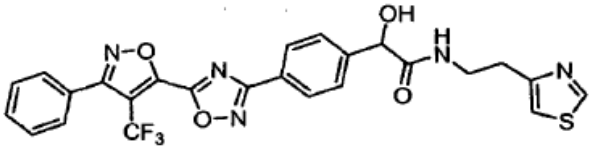


(94)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 50 mg, 0,116 mmol), 5-(aminometil)-2-metilpirimidin-4-amina-2 HCl (36,7 mg, 0,174 mmol), 4-metilmorfolina (46,9 mg, 0,464 mmol) y HATU (57,3 mg, 0,151 mmol) se añadieron a DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. Metanol se añadió y la mezcla se filtró para HPLC prep. Se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,2 min) para proporcionar el enantiómero individual N-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (45 mg, 0,078 mmol, 67,6 % de rendimiento): CL-EM = 552,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,13 - 8,25 (2 H, m), 7,91 (1 H, s), 7,53 - 7,75 (7 H, m), 5,21 (1 H, s), 4,20 - 4,39 (2 H, m), 2,51 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,3 min (Método A).

Ejemplo 95

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(tiazol-4-il)etil)acetamida

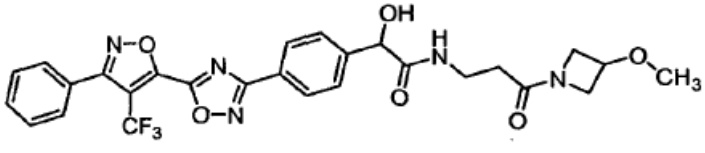


(95)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), 2-(tiazol-4-il)etanamina (8,92 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(tiazol-4-il)etil)acetamida (10,1 mg, 0,019 mmol, 40,2 % de rendimiento): CL-EM = 542,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,82 (1 H, d, *J* = 2,01 Hz), 8,13 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,49 - 7,72 (8 H, m), 7,08 (1 H, d, *J* = 2,01 Hz), 5,08 (1 H, s), 3,53 - 3,69 (2 H, m), 3,03 (2 H, t, *J* = 6,78 Hz); HPLC TR pico = 2,6 min (Método E).

Ejemplo 96

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(3-(3-metoxiazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



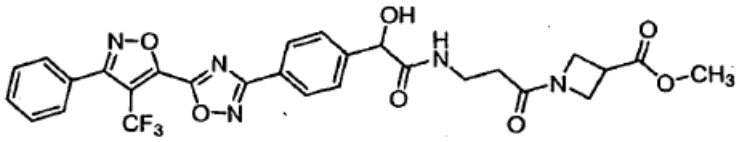
(96)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Int-V, 25 mg, 0,050 mmol), 3-metoxiazetidina, HCl (6,15 mg, 0,050 mmol), 4-metilmorfolina (20,13 mg, 0,199 mmol) y HATU (24,60 mg, 0,065 mmol) se añadieron a DMF (3 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C 18, 19 x 250 mm,

partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(3-(3-metoxiazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (14,1 mg, 0,025 mmol, 49,6 % de rendimiento): CL-EM = 572,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,19 (2 H, dd, *J* = 8,41, 1,88 Hz), 7,54 - 7,77 (7 H, m), 5,11 (1 H, d, *J* = 2,01 Hz), 4,06 - 4,31 (3 H, m), 3,84 - 3,98 (1 H, m), 3,69 - 3,83 (1 H, m), 3,43 - 3,56 (2 H, m), 3,26 (3 H, d, *J* = 2,76 Hz), 2,29 - 2,44 (2 H, m); HPLC TR pico = 2,4 min (Método E).

Ejemplo 97

(*R/S*)-Metilo 1-(3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido) propanoil)azetidina-3-carboxilato

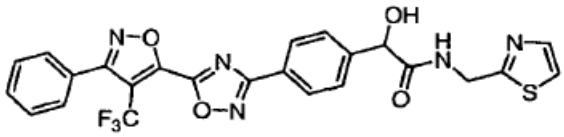


(97)

Ácido (*R/S*)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (Int-V, 25 mg, 0,050 mmol), metilo azetidina-3-carboxilato-HCl (7,54 mg, 0,050 mmol), 4-metilmorfolina (20,13 mg, 0,199 mmol) y HATU (24,60 mg, 0,065 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara a través de CL-EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 acetonitrilo : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-metilo 1-(3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoil)azetidina-3-carboxilato (11,9 mg, 0,020 mmol, 39,9 % de rendimiento): CL-EM = 600,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,14 - 8,26 (2 H, m), 7,54 - 7,77 (7 H, m), 5,12 (1 H, s), 4,00 - 4,34 (4 H, m), 3,73 (3 H, d, *J* = 5,27 Hz), 3,39 - 3,56 (3 H, m), 2,36 (2 H, q, *J* = 6,44 Hz); HPLC TR pico = 2,5 min (Método E).

Ejemplo 98

(*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tiazol-2-ilmetil)acetamida

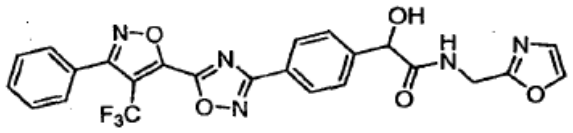


(98)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 23 mg, 0,053 mmol), tiazol-2-ilmetanamina-HCl (12,05 mg, 0,080 mmol), 4-metilmorfolina (21,57 mg, 0,213 mmol) y HATU (26,4 mg, 0,069 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (YMC S5 20 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,8 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tiazol-2-ilmetil)acetamida (19 mg, 0,033 mmol, 62,3 % de rendimiento): CL-EM = 528,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,13 - 8,22 (2 H, m), 7,46 - 7,78 (9 H, m), 5,22 (1 H, s), 4,67 - 4,82 (2 H, m); HPLC TR pico = 9,5 min (Método A).

Ejemplo 99

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(oxazol-2-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

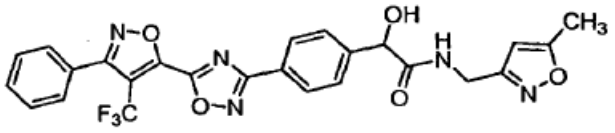


(99)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), oxazol-2-ilmetanamina (6,82 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C 18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(oxazol-2-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (3,7 mg, 7,23 µmol, 15,60 % de rendimiento): CL-EM = 512,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,50 - 7,83 (9 H, m), 7,09 (1 H, s), 5,20 (1 H, s), 4,45 - 4,67 (2 H, m); HPLC TR pico = 2,6 min (Método E).

Ejemplo 100

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

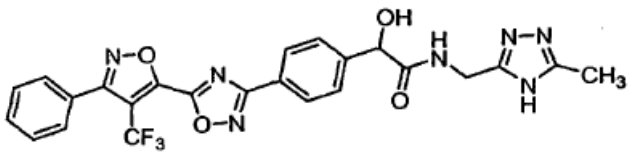


(100)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), (5-metilisoxazol-3-il)metanamina (7,80 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C 18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (4,1 mg, 7,41 µmol, 15,99 % de rendimiento): CL-EM = 526,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,25 (2 H, m), 7,50 - 7,73 (8 H, m), 5,94 (1 H, s), 5,17 (1 H, s), 4,43 (2 H, d, *J* = 2,51 Hz), 2,36 (3 H, s); HPLC TR pico = 2,7 min (Método E).

Ejemplo 101

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



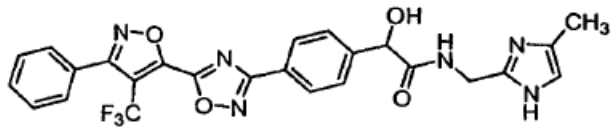
(101)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de metil-4H-1,2,4 triazol-3-il-metilamina (7,80 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18,

19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12,6 mg, 0,024 mmol, 51,2 % de rendimiento): CL-EM = 526,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,15 (2 H, d, *J* = 8,28 Hz), 7,49 - 7,76 (8 H, m), 5,18 (1 H, s), 4,35 - 4,61 (2 H, m), 4,26 (1 H, s), 2,41 (3 H, s. a.); HPLC TR pico = 2,3 min (Método E).

Ejemplo 102

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

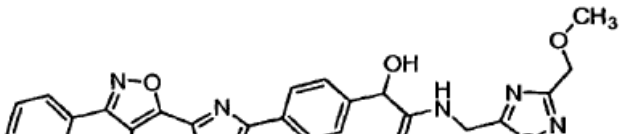


(102)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de C-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-metilamina (5,15 mg, 0,046 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C 18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (5,5 mg, 10,07 µmol, 21,71 % de rendimiento): CL-EM = 525,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,15 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,48 - 7,72 (8 H, m), 6,64 (1 H, d, *J* = 1,00 Hz), 5,17 (1 H, s), 4,28 - 4,53 (2 H, m), 2,18 (3 H, d, *J* = *1,00 H*z); HPLC TR pico = 2,5 min (Método E).

Ejemplo 103

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((3-(metoximatil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-l,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

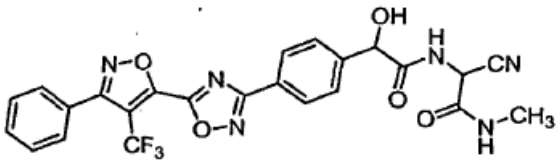


(103)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), (3-(metoximatil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanamina (9,96 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara por medio de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Guarda Columna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5 : 95 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95 : 5 metanol : agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45 - 100 % de B a lo largo de 25 minutos, a continuación, se mantuvo durante 5 minutos al 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((3-(metoximatil)-1,2,4-oxadizol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (9,7 mg, 0,017 mmol, 37,6 % de rendimiento): CL-EM = 557,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,53 Hz), 7,50 - 7,76 (8 H, m), 5,21 (1 H, s), 4,69 (2 H, d, *J* = 7,53 Hz), 4,54 (2 H, s), 3,43 (3 H, s); HPLC TR pico = 2,7 min (Método E).

Ejemplo 104

2-Ciano-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilacetamida

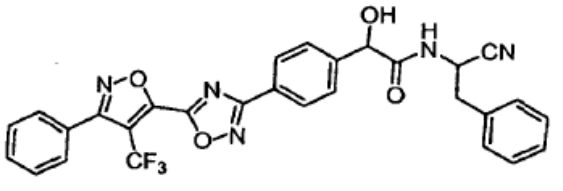


(104)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 20 mg, 0,046 mmol), (*R/S*)-2-amino-2-ciano-N-metilacetamida (7,87 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (2 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,5 min) para proporcionar (*R/S*)-2-ciano-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilacetamida (8 mg, 0,012 mmol, 26,5 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. CL-EM = 527,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,12 - 8,28 (2 H, m), 7,48 - 7,78 (7 H, m), 5,40 - 5,58 (1 H, m), 5,27 (1 H, s), 2,80 (3 H, s); HPLC TR pico = 9,4 min (Método A).

Ejemplo 105

N-(1-Ciano-2-feniletil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

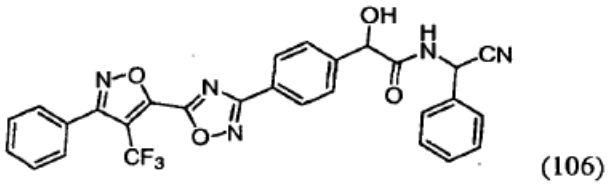


(105)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 20 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de (*R/S*)-2-amino-3-fenilpropanonitrilo (8,47 mg, 0,046 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (2 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 12,2 min) para proporcionar (*R/S*)-N-(1-ciano-2-feniletil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8 mg, 0,012 mmol, 26,2 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros: CL-EM = 546,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,05 - 8,17 (2 H, m), 7,18 - 7,72 (12 H, m), 5,08 - 5,15 (1 H, m), 5,02 (1 H, t, *J* = 7,70 Hz), 3,11 - 3,27 (2 H, m); HPLC TR pico = 11,0 min (Método A).

Ejemplo 106

N-(Ciano(fenil)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



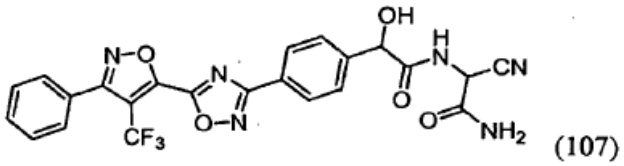
(106)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 20 mg, 0,046 mmol), clorhidrato de (*R/S*)-2-fenilglicinonitrilo (11,73 mg, 0,070 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (2 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B

a lo largo de 10 min, retención de producto = 12,2 min (20 ml/min, 220 nM) para proporcionar N-(ciano(fenil)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8 mg, 0,013 mmol, 27,2 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. CL-EM = 546,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, dd, *J* = 8,36, 6,38 Hz), 7,32 - 7,77 (12 H, m), 6,18 (1 H, d, *J* = 7,04 Hz), 5,24 (1 H, d, *J* = 8,14 Hz); HPLC TR pico = 10,9 min (Método A).

Ejemplo 107

N-(2-Amino-1-ciano-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

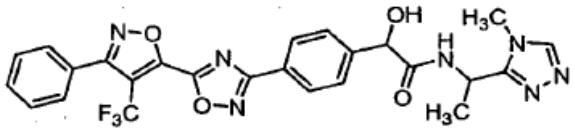


(107)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 20 mg, 0,046 mmol), (*R/S*)-2-amino-2-cianoacetamida (4,59 mg, 0,046 mmol), 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) y HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) se añadieron a DMF (2 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,4 min) para proporcionar N-(2-amino-1-ciano-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8 mg, 0,013 mmol, 28,6 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. CL-EM = 513,2 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,12 - 8,28 (2 H, m), 7,50 - 7,80 (7 H, m), 5,40 - 5,63 (1 H, m), 5,27 (1 H, s); HPLC TR pico = 9,2 min (Método A).

Ejemplo 108

2-Hidroxi-N-(1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

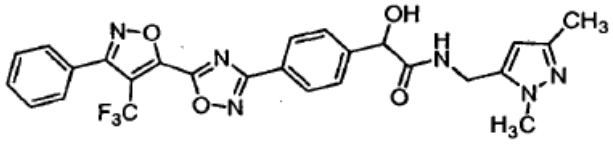


(108)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 17 mg, 0,039 mmol), (*R/S*)-1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etanamina (7,46 mg, 0,059 mmol), 4-metilmorfolina (15,95 mg, 0,158 mmol) y HATU (19,48 mg, 0,051 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 12,2 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-(1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8 mg, 0,014 mmol, 34,6 % de rendimiento) como una mezcla racémica de diastereómeros. CL-EM = 540,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,90 (1 H, s), 8,16 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,52 - 7,77 (7 H, m), 5,36 (1 H, q), 5,21 (1 H, s), 3,62 (3 H, s), 1,69 (3 H, d, *J* = 7,04 Hz); HPLC TR pico = 8,4 min (Método A).

Ejemplo 109

(*R/S*)-N-((1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA

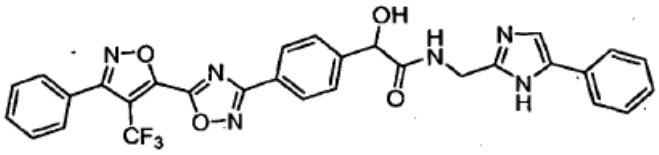


.TFA (109)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 17 mg, 0,039 mmol), (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metanamina (7,40 mg, 0,059 mmol), 4-metilmorfolina (15,95 mg, 0,158 mmol) y HATU (19,48 mg, 0,051 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 13,0 min) para proporcionar (*R/S*)-N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (7 mg, 10,22 µmol, 25,9 % de rendimiento): CL-EM = 539,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,23 (2 H, m), 7,52 - 7,76 (7 H, m), 6,06 (1 H, s), 5,18 (1 H, s), 4,44 (2 H, s), 3,77 (3 H, s), 2,21 (3 H, s); HPLC TR pico = 9,0 min (Método A).

Ejemplo 110

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-((5-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA

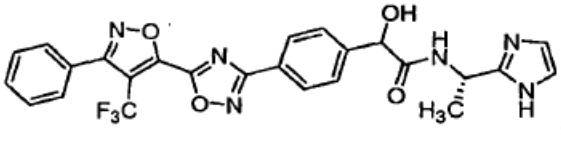


. TFA (110)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 17 mg, 0,039 mmol), C-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-metilamina (6,83 mg, 0,039 mmol), 4-metilmorfolina (15,95 mg, 0,158 mmol) y HATU (19,48 mg, 0,051 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 12,0 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-((5-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (5 mg, 6,85 µmol, 17,38 % de rendimiento); CL-EM = 587,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,12 - 8,27 (2 H, m), 7,40 - 7,84 (13 H, m), 5,27 (1 H, s), 4,73 (2 H, q, *J* = 16,29 Hz); HPLC TR pico = 9,2 min (Método A).

Ejemplo 111

N-((S)-1-(1H-Imidazol-2-il)etil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA

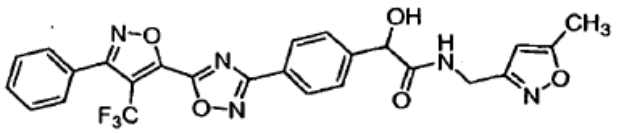


. TFA (111)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 20 mg, 0,046 mmol), (S)-1-(1H-imidazol-2-il)etanamina (5,15 mg, 0,046 mmol), HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) y 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,3 min) para proporcionar N-((*S*)-1-(1H-imidazol-2-il)etil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (17 mg, 0,021 mmol, 44,4 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 525,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,10 - 8,27 (2 H, m), 7,42 - 7,77 (11 H, m), 5,26 - 5,33 (1 H, m), 5,23 (1 H, s), 1,68 (3 H, d, *J* = 7,26 Hz); HPLC TR pico = 8,4 min (Método A).

Ejemplo 112

2-Hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

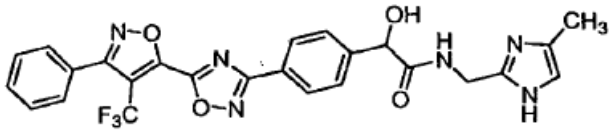


(112)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 25 mg, 0,058 mmol), (5-metilisoxazol-3-il)metanamina (9,75 mg, 0,087 mmol), HATU (28,7 mg, 0,075 mmol) y 4-metilmorfolina (23,45 mg, 0,232 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 14,0 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (15 mg, 0,028 mmol, 48,2 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 526,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,23 (2 H, m), 7,50 - 7,82 (7 H, m), 5,98 (1 H, s), 5,18 (1 H, s), 4,43 (2 H, s), 2,36 (3 H, s); HPLC TR pico = 10,0 min (Método A).

Ejemplo 113

2-Hidroxi-N-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA

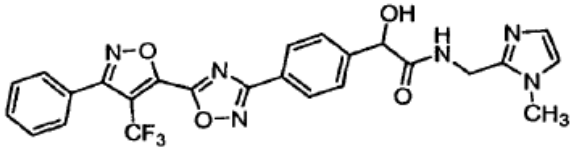


(113)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 25 mg, 0,058 mmol), C-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-metilamina-HCl (9,66 mg, 0,087 mmol), HATU (28,7 mg, 0,075 mmol) y 4-metilmorfolina (23,45 mg, 0,232 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH,/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 12,4 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (10 mg, 0,015 mmol, 25,2 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 525,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,16 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,43 - 7,78 (8 H, m), 6,64 (1 H, s), 5,19 (1 H, s), 4,29 - 4,56 (2 H, m), 2,17 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,5 min (Método A).

Ejemplo 114

2-Hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA



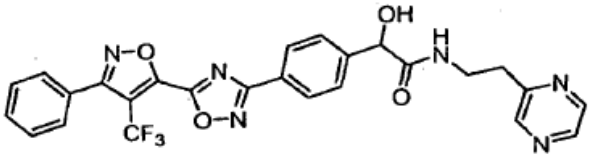
(114)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 25 mg, 0,058 mmol), C-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-metilamina-HCl (9,66 mg, 0,087 mmol), HATU (28,7 mg, 0,075 mmol) y 4-metilmorfolina (23,45 mg, 0,232 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 12,2 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (9 mg, 0,013 mmol, 22,15 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 525,3

$[M+H]^+$ = 525,3; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,08 - 8,21 (2 H, m), 7,44 - 7,75 (8 H, m), 7,00 (1 H, d, *J* = 1,32 Hz), 6,88 (1 H, d, *J* = 1,32 Hz), 5,18 (1 H, s), 4,37 - 4,60 (2 H, m), 3,60 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,5 min (Método A).

Ejemplo 115

2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(pirazin-2-il)etil)acetamida, TFA

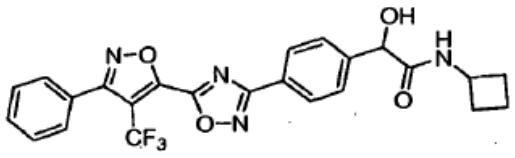


(115)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 25 mg, 0,058 mmol), 2-pirazin-2-il-etilamina (10,71 mg, 0,087 mmol), HATU (28,7 mg, 0,075 mmol) y 4-metilmorfolina (23,45 mg, 0,232 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 13,6 min) para proporcionar 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(pirazin-2-il)etil)acetamida, TFA (10 mg, 0,018 mmol, 30,6 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 537,4 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,05 - 8,58 (5 H, m), 7,49 - 7,78 (7 H, m), 5,06 (1 H, s), 3,67 (2 H, dt, *J* = 13,59, 6,74 Hz), 3,05 (2 H, t, *J* = 6,71 Hz); HPLC TR pico = 9,1 min (Método A).

Ejemplo 116

(*R/S*)-N-Ciclobutil-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

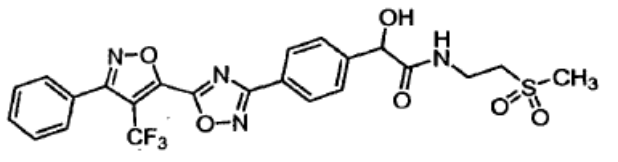


(116)

Ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-V, 20 mg, 0,046 mmol), ciclobutanamina (4,95 mg, 0,070 mmol), HATU (22,92 mg, 0,060 mmol) y 4-metilmorfolina (18,76 mg, 0,185 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 12 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 14,17 min) para proporcionar (*R/S*)-N-ciclobutil-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (7 mg, 0,011 mmol, 23,93 % de rendimiento): CL-EM = 485,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,12 - 8,23 (2 H, m), 7,53 - 7,73 (7 H, m), 5,09 (1 H, s), 4,15 - 4,42 (1 H, m), 2,28 (2 H, dddd, *J* = 10,07, 4,90, 4,62, 2,86 Hz), 1,98 - 2,13 (2 H, m), 1,70 - 1,79 (2 H, m); HPLC TR pico = 10,4 min (Método A).

Ejemplo 117

2-Hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida



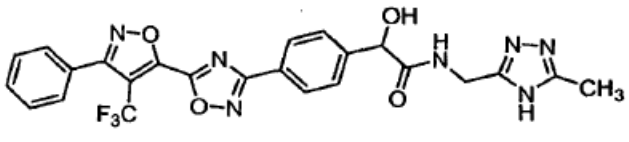
(117)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 30 mg, 0,070 mmol),2-(metilsulfonil)etanamina (12,85 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el

0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,5 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (15 mg, 0,027 mmol, 38,2 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 537,3 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,58 Hz), 7,54 - 7,74 (7 H, m), 5,14 (1 H, s), 3,73 (2 H, t, *J* = 6,60 Hz), 3,35 (2 H, t, *J* = 6,60 Hz), 2,97 (3 H, s); HPLC TR pico = 9,3 min (Método A).

Ejemplo 118

2-Hidroxi-N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida

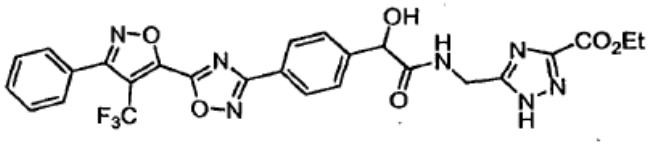


(118)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 30 mg, 0,070 mmol), (5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanamina (11,70 mg, 0,104 mmol), HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) y 4-metilmorfolina (28,1 mg, 0,278 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21,2 x 100 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 10 min, 20 ml/min, 220 nM, retención de producto = 11,3 min) para proporcionar 2-hidroxi-N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)es-oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12 mg, 0,022 mmol, 31,7 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 526,4 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,17 (2 H, d, *J* = 8,36 Hz), 7,51 - 7,76 (7 H, m), 5,21 (1 H, s), 4,46 - 4,66 (2 H, m), 2,52 (3 H, s); HPLC TR pico = 8,4 min (Método A).

Ejemplo 119

Etilo 5-((2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato

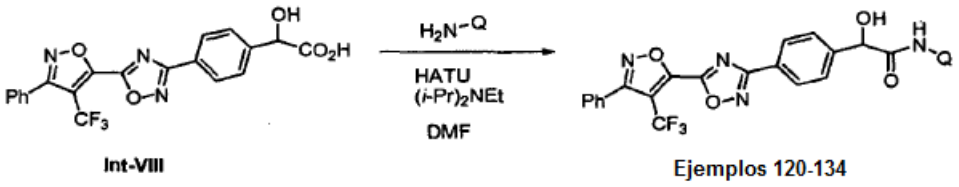


(119)

Ácido 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-Va, 120 mg, 0,278 mmol), etilo 5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato, TFA (Int-XIV, 95 mg, 0,334 mmol), 4-metilmorfolina (113 mg, 1,113 mmol) y HATU (138 mg, 0,362 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® Luna 5u 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 30,1 min) para proporcionar etilo 5-((2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato (40 mg, 0,058 mmol, 20,77 % de rendimiento) como un único enantiómero. CL-EM = 584,1 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,08 - 8,22 (2 H, m), 7,50 - 7,78 (7 H, m), 5,22 (1 H, s), 4,48 - 4,72 (2 H, m), 4,42 (2 H, q, *J* = 7,04 Hz), 1,39 (3 H, t, *J* = 7,04 Hz); HPLC TR pico = 10,0 min (Método A).

Ejemplos 120 a 134

Los Ejemplos 120 a 134 se prepararon mediante el procedimiento de acoplamiento general que se describe en lo sucesivo:

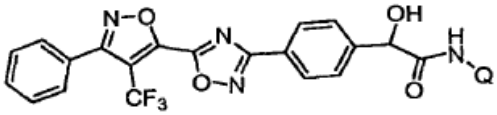


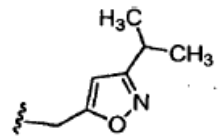
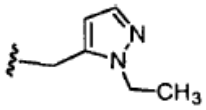
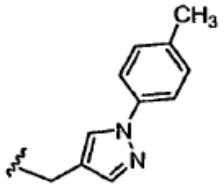
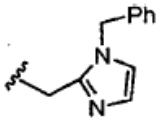
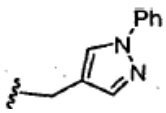
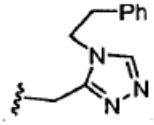
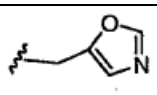
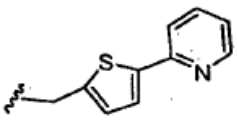
Int-VIII **Ejemplos 120-134**

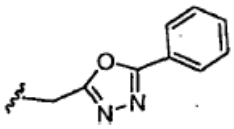
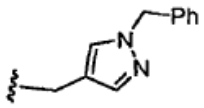
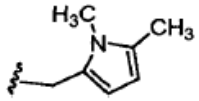
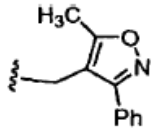
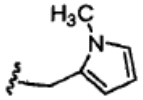
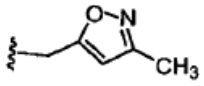
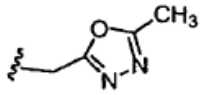
Procedimiento de acoplamiento general

Las aminas (90 µmol, 2 eq) se pesaron en tubos Wheaton de 16 x 100 individuales. Se fabricaron las siguientes soluciones de reserva, que contienen 2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de (*R/S*)-etilo (Int-VIII, 361 mg, 45 µmol por reacción, 1 eq) se disolvió en DMF (3 ml), y por separado, HATU (730 mg, 90 µmol por reacción, 2 eq) se disolvió en DMF (3,8 ml). A cada tubo de Wheaton que contiene una amina se añadió una solución de 2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de (*R/S*)-etilo (Int-VIII) (161 µl), seguido por una solución de HATU (180 µl) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (31 µl, 180 µmol, 4 eq). Las reacciones se agitaron a 400 rpm sobre un agitador de plataforma INNOVA® durante la noche a t. a. Después de 16 horas, las reacciones se transfirieron a CL-EM prep como soluciones en DMF. Las muestras se purificaron sobre una columna C18 de 19 x 100 mm de Waters Xbridge a lo largo de un gradiente de 20 min desde un 0 % de B hasta el 100 % de B (disolvente A = 5 : 95 MeOH : H_2O con 10 mM de NH_4OAc, disolvente B = 95 : 5 MeOH : H_2O con 10 mM de NH_4OAc). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron durante 16 horas en un Genevac a 45 ºC para proporcionar los Ejemplos 120 - 134 como mezclas racémicas (véase la tabla 1).

Tabla 1

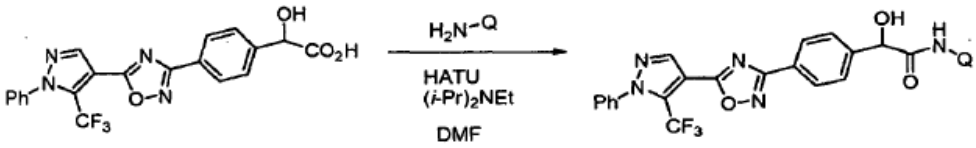


Ej.	Q	Nombre	EM ión observada[a] (M+H)+	TR[a] [min]
120		(*R/S*)-2-hidroxi-N-((3-isopropilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	553,9	2,9
121		(*R/S*)-N-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	538,9	2,6
122		(*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((1-p-tolil-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida	601,0	3,1
123		(*R/S*)-N-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	601,0	2,9
124		(*R/S*)-2-hidroxi-N-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	587,0	2,8
125		(*R/S*)-2-hidroxi-N-((4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	616,0	2,7
126		(*R/S*)-2-hidroxi-N-(oxazol-5-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	511,9	2,5
127		(*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)metil)acetamida	603,9	3,0

128		(*R*/*S*)-2-hidroxi-N-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	589,0	2,8
129		(R/S)-N-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	601	2,9
130		(R/S)-N-((1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	538,0	3,0
131		(R/S)-2-hidroxi-N-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	602,0	3,1
132		(R/S)-2-hidroxi-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	524,0	2,9
133		(R/S)-2-hidroxi-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	525,9	2,7
134		(R/S)-2-hidroxi-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	527,2	2,4
[a] CL-EM analizada en un instrumento Waters Masslynx equipado con una columna de 4,6 x 50 mm 2,7 µM Mac-mod Halo C18 y usando un método de 0 - 100 % de disolvente B a lo largo de 4 min a un caudal de 4 ml/min. El disolvente A es 5 : 95 acetonitrilo/agua; el disolvente B es 95 : 5 acetonitrilo/agua y ambos contienen acetato de amonio 10 mM.				

Ejemplos 135 a 158

Los Ejemplos 135 a 158 se prepararon mediante el procedimiento de acoplamiento general que se describe en lo sucesivo:

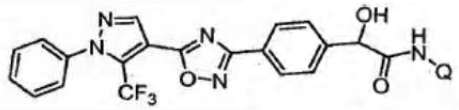


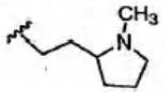
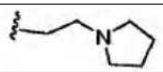
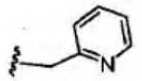
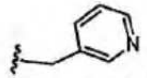
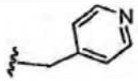
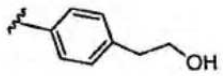
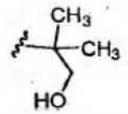
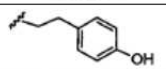
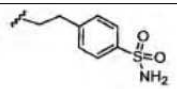
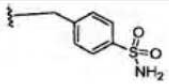
Int-VII Ejemplos 135-158

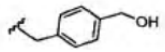
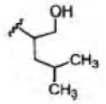
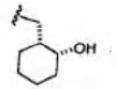
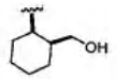
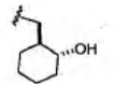
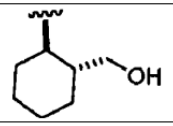
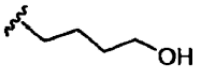
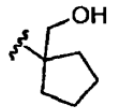
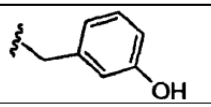
Procedimiento de acoplamiento general

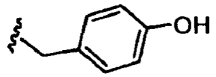
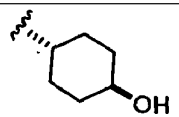
Las aminas (150 µmol, 3 eq) se pesaron en tubos Wheaton de 16 x 100 individuales. Se fabricaron las siguientes soluciones de reserva: ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII, 494,5 mg, 50 µmol por reacción, 1 eq) se disolvió en DMF (3 ml), y por separado, HATU (541 mg, 100 µmol por reacción, 2 eq) se disolvió en DMF (3,8 ml). A cada tubo de Wheaton que contiene una amina se añadió una solución de ácido (*R/S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético (Int-VII) (130 µl), seguido por una solución de HATU (165 µl) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (35 µl, 200 µmol, 4 eq). Las reacciones se agitaron a 400 rpm sobre un agitador de plataforma INNOVA® durante la noche a t. a. Después de 16 horas, las reacciones se transfirieron a CL-EM prep como soluciones en DMF. Las muestras se purificaron sobre una columna C18 de 19 x 100 mm de Waters Xbridge a lo largo de un gradiente de 20 min desde un 0 % de B hasta el 100 % de B (disolvente A = 5 : 95 MeOH : H_2O con 10 mM de NH_4OAc, disolvente B = 95 : 5 MeOH : H_2O con 10 mM de NH_4OAc). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron durante 16 horas en un Genevac a 45 ºC para proporcionar los Ejemplos 135 - 158 como mezclas racémicas (véase la tabla 2).

Tabla 2



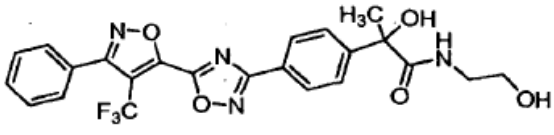
Ej.	Q	Nombre	EM ión observada[a] (M+H)+	TR[a] [min]
135		(*R*/*S*)-2-hidroxi-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	541,2	2,0
136		(*R*/*S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)acetamida	527,1	2,1
137		(*R*/*S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida	521,1	2,4
138		(*R*/*S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida	521,1	2,3
139		(*R*/*S*)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-4-ilmetil)acetamida	521,1	2,3
140		(*R*/*S*)-2-hidroxi-N-(4-(2-hidroxietil)fenil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	550,1	2,5
141		(*R*/*S*)-2-hidroxi-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	502,1	2,4
142		(R / S)-2-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	550,1	2,5
143		(R / S)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamida	613,1	2,3
144		(R / S)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(4-sulfamoilbencil)acetamida	599,1	2,3

145		(R / S)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	504,1	2,0
146		(R / S)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-propilacetamida	472,1	2,6
147		(R / S)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida	501,1	2,0
148		(R / S)-2-hidroxi-N-(4-(hidroximetil)bencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	550,1	2,4
149		(R / S)-2-hidroxi-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	530,2	2,6
150		(R / S)-2-hidroxi-N-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)metil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	542,2	2,6
151		(R / S)-2-hidroxi-N-(1 R,2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	542,2	2,6
152		(R / S)-2-hidroxi-N-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)metil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	542,2	2,5
153		(R / S)-2-hidroxi-N-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	542,1	2,5
154		(R / S)-2-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	502,0	2,2
155		(R / S)-2-hidroxi-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(triiluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	528,1	2,5
156		(R / S)-2-hidroxi-N-(3-hidroxibencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	536,0	2,4

157		(R / S)-2-hidroxi-N-(4-hidroxibencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	536,0	2,4
158		(R / S)-2-hidroxi-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida	528,1	2,2
[a] CL-EM analizada en un instrumento Waters Masslynx equipado con una columna de 4,6 x 50 mm 2,7 µM Mac-mod Halo C18 y usando un método de 0 - 100 % de disolvente B a lo largo de 4 min a un caudal de 4 ml / min. El disolvente A es 5 : 95 acetonitrilo / agua; el disolvente B es 95 : 5 acetonitrilo / agua y ambos contienen acetato de amonio 10 mM.				

Ejemplo 159

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida

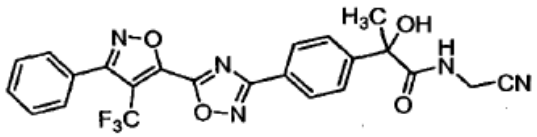


(159)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico (Int-XV, 30 mg, 0,067 mmol), BOP (29,8 mg, 0,067 mmol), 4-metilmorfolina (27,3 mg, 0,269 mmol), y 2-aminoetanol (6,17 mg, 0,101 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y, a continuación, se purificó mediante HPLC prep (PHENOMENEX® 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 30,0 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (6 mg, 9,83 µmol, 14,59 % de rendimiento): CL-EM = 489,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,10 - 8,21 (2 H, m), 7,53 - 7,92 (7 H, m), 3,60 (2 H, td, *J* = 5,61, 3,74 Hz), 3,33 - 3,43 (2 H, m), 1,80 (3 H, s); HPLC TR pico = 9,0 min (Método A).

Ejemplo 160

(*R/S*)-N-(Cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida

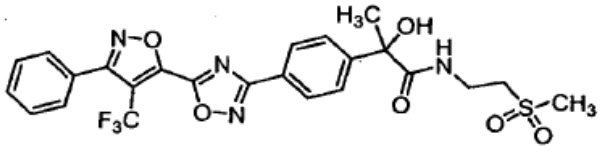


(160)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico (Int-XV, (30 mg, 0,067 mmol), 4-metilmorfolina (27,3 mg, 0,269 mmol) y HATU (33,3 mg, 0,088 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 30,21 min) para proporcionar (*R/S*)-N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (7 mg, 0,014 mmol, 20,16 % de rendimiento): CL-EM = 484,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,81 (1 H, t, *J* = 5,83 Hz), 8,11 - 8,23 (2 H, m), 7,51 - 7,92 (7 H, m), 4,04 - 4,23 (2 H, m), 1,81 (3 H, s); HPLC TR pico = 10,0 min (Método A).

Ejemplo 161

(*R/S*)-2-Hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida



(161)

Ácido (*R/S*)-2-Hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanoico (Int-XV, 30 mg, 0,067 mmol), 4-metilmorfolina (27,3 mg, 0,269 mmol) y HATU (33,3 mg, 0,088 mmol) se añadieron a DMF (1 ml). Esto se agitó durante 1 h antes de que se purificara mediante HPLC prep (PHENOMENEX® 21 x 250 mm, elución en gradiente con el Método 1 - MeOH/agua que contiene el 0,1 % de ácido trifluoroacético tal como se definió en lo que antecede, 0 % de B hasta el 100 % de B a lo largo de 30 min, 25 ml/min, 220 nM, retención de producto = 30,07 min) para proporcionar (*R/S*)-2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (6 mg, 7,74 µmol, 11,49 % de rendimiento): CL-EM = 551,0 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,11 - 8,27 (2 H, m), 7,49 - 7,81 (7 H, m), 5,16 (1 H, s), 3,22 (2 H, t, *J* = 6,38 Hz), 3,04 (2 H, t, *J* = 7,26 Hz), 2,82 (3 H, s), 1,46 (3 H, s); HPLC TR pico = 9,5 min (Método A).

Ensayos biológicos

Ensayo de unión al $S1P_1$

Se prepararon membranas a partir de células CHO que expresan el $S1P_1$ humano. Las células se disociaron en un tampón que contenía HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, EDTA 2 mM y un cóctel inhibidor de proteasa (Roche), y se desorganizaron en hielo mediante el uso del homogeneizador Polytron. El homogeneizado se centrifugó a 20.000 rpm (48.000G) y el sobrenadante se desechó. Los sedimentos de las membranas se resuspendieron en un tampón que contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 1 mM, EDTA 2 mM y se almacenaron en alícuotas a -80 ºC después de determinar la concentración de proteínas. Se añadieron las membranas (2 µg/pocillo) y una concentración final de 0,03 nM del ligando 33P-S1P (1 mCi/ml, American Radiolabeled Chemicals) a las placas de compuesto. La unión se llevó a cabo durante 45 minutos a la temperatura ambiente, se finalizó mediante la recolección de las membranas en placas de filtro GF/B y se midió la radiactividad mediante un TOPCOUNT®. Se representaron los datos de competición de los compuestos de ensayo frente a un intervalo de concentraciones como un porcentaje de la inhibición de la unión específica del radioligando. La CI_{50} se define como la concentración del ligando de competición necesaria para reducir la unión específica en un 50 %. La Tabla A, a continuación, muestra los valores de las CI_{50} de la unión al $S1P_1$ de los siguientes ejemplos de la presente invención medidos en el ensayo de unión al $S1P_1$ descrito en lo que antecede en el presente documento. Los resultados de la Tabla A se redondearon a dos dígitos.

Tabla A

Ej.	CI_{50} de la unión al S1P1 (nM)
6	0,46
10	2,0
17	6,7
22	29
24	350
26	910
30	4,5
31	4,5
32	2,6
41	2,6
51	31
61	8,5
62	3,2
67	17
71	0,85
74	0,30
86	180
88	29
90	13
93	2,9
116	43
126	2,1
132	42
137	4,9
152	260

Ensayos de unión al receptor del [^{35}S] GTPγS

Los compuestos se cargaron en una placa 384 FALCON® con fondo en v (0,5 µl/pocillo en una dilución de 3 veces). Las membranas preparadas a partir de células $S1P_1$/CHO o de células EDG3-Ga15-bla HEK293T se añadieron a las placas de compuesto (40 µl/pocillo, proteína final 3 µg/pocillo) con MULTIDROP®. El [^{35}S] GTP (1250 Ci/mmol, Perkin Elmer) se diluyó en tampón de ensayo: HEPES 20 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 150 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM, GDP 10 µM, 0,1 % de BSA exenta de ácidos grasos y 10 µg/ml de saponina a 0,4 nM. Se añadieron 40 µl de la solución de [^{35}S] GTP a la placa de compuesto con una concentración final de 0,2 nM. La reacción se mantuvo a la temperatura ambiente durante 45 min. Al final de la incubación, todas las mezclas de la placa de compuesto se transfirieron a unas placas de filtro FB de 384 pocillos a través de un sistema robotizado GPCR. La

placa de filtro se lavó con agua 4 veces mediante el uso del lavaplacas de manivela modificado Embla y se secó a 60 ºC durante 45 min. Se añadieron 30 µl de líquido de centelleo MicroScint 20 a cada pocillo para el recuento en un Packard TOPCOUNT®. La CE_{50} se define como la concentración de agonista que se corresponde con el 50 % de la Ymáx (respuesta máxima) obtenida para cada compuesto individual ensayado.

Tabla B

Ej.	CE_{50} del GTPγS en el $S1P_1$ (nM)	CE_{50} del GTPγS en el $S1P_3$ (nM)
6	0,67	3135
10	4,7	13140
17	6,7	6906
22	103,4	62500*
24	1049	62500*
26	4283	6202
30	50,9	31250 **
31	11,9	9539
32	1,5	16060
41	15,7	3641
51	89,4	13630
61	34,2	62500 *
62	12,6	9213
67	17,4	17500
71	2	10468
74	1,9	3430
86	1560	31250 **
88	102,5	5943
90	31,5	5379
93	5,8	11950
116	161,6	62500*
126	13,6	20180
132	635,7	17100
137	41,4	11040
152	517,4	11227
* El límite detección era de 62.250 nM en el ensayo de GTPγS del $S1P_3$. ** El límite detección era de 32.250 nM en el ensayo de GTPγS del $S1P_3$.		

Un valor menor para el valor de la CE_{50} del GTPγS en el $S1P_1$ indicaba una actividad mayor para el compuesto en el ensayo de unión del GTPγS al $S1P_1$. Un valor mayor de la CE_{50} del GTPγS en el $S1P_3$ indicaba menos actividad en el ensayo de unión del GTPγS al S1P3.

Los compuestos de la presente invención, como se ha ejemplificado mediante los ejemplos de la Tabla B, mostraron unos valores de la CE_{50} del GTPγS en el $S1P_1$ de menos de 5 µM.

Las proporciones entre los valores de la CE_{50} del GTPγS en el $S1P_3$ y los valores de la CE_{50} del GTPγS en el $S1P_1$, calculadas a partir de los datos de la Tabla B, se muestran en la Tabla C.

Tabla C

Ex.	GTPγS en el $S1P_3/S1P_1$
6	4679
10	2795
17	1031
22	604*
24	60*
26	1,4
30	614**

31	802
32	10707
41	232
51	153
61	1827*
62	731
67	1006
71	5234
74	1805
86	20**
88	58
90	171
93	2060
116	387*
126	1484
132	27
137	267
152	22
* El límite detección era de 62.250 nM en el GTPγS del $S1P_3$. ** El límite detección era de 32.250 nM en el GTPγS del $S1P_3$.	

En la Tabla C, un valor mayor para la proporción entre el valor de la CE_{50} del GTPγS en el $S1P_3$ y el valor de la CE_{50} del GTPγS en el $S1P_1$ indica una mayor selectividad de la actividad en el $S1P_1$ sobre la actividad en el $S1P_3$.

Los compuestos de la presente invención, como se ha ejemplificado mediante los ejemplos de la Tabla C, muestran la sorprendente ventaja como agonistas del $S1P_1$ y son selectivos sobre el $S1P_3$.

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del $S1P_1$ y son selectivos sobre el $S1P_3$, y por lo tanto pueden usarse en el tratamiento, la prevención o la curación de varias afecciones relacionadas con el receptor de $S1P_1$ produciendo o minimizando los efectos secundarios debidos a la actividad en el $S1P_3$. La sorprendente selectividad de los compuestos de la presente invención indica su potencial uso en el tratamiento, la prevención o la curación de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino o psoriasis, reduciendo o minimizando los posibles efectos secundarios cardiovasculares tales como bradicardia e hipertensión. Otros potenciales usos de los compuestos de la presente invención incluyen minimizar o reducir el rechazo de órganos trasplantados, reduciendo o minimizando los efectos secundarios debidos a la actividad en el S1P3.

Ensayo de reducción de los linfocitos en sangre (BLR) en roedores

Se les administró por vía oral a ratas de Lewis el artículo del ensayo (como una solución o una suspensión en el vehículo) o sólo vehículo (polietilenglicol 300, “PEG300”). Se extrajo sangre a las 4 horas mediante una extracción retroorbital. Se determinaron los recuentos de linfocitos en sangre con un analizador hematológico ADVIA® 120 (Siemens Healthcare Diagnostics). Los resultados se midieron como una reducción en el porcentaje de linfocitos circulantes en comparación con el grupo tratado con vehículo en la medición a las 4 h. Los resultados representan los resultados promedio de todo los animales de cada grupo de tratamiento (n = 3 - 4).

Los siguientes ejemplos se ensayaron en el ensayo de reducción de los linfocitos en sangre (BLR) descrito en lo que antecede en el presente documento, y los resultados se muestran en la Tabla D para las ratas.

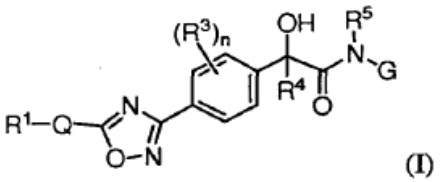
Tabla D

Ej.	Dosis (mg/kg)	% de reducción en los linfocitos a las 4 h
6	3	73
17	3	69
31	1	54
40	1	80
41	1	80
71	1	71

74	3	84
93	3	73

REIVINDICACIONES

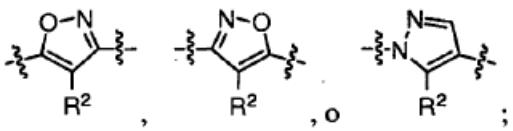
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Q es

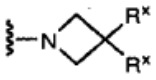


R^1 es:

(i) alquilo C_{3-6};
(ii) cicloalquilo C_{3-7} sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3} y/o fluoroalcoxilo C_{1-2};
(iii) fenilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3} y/o fluoroalcoxilo C_{1-2}; o
(iv) piridinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3} y/o fluoroalcoxilo C_{1-2};

R^2 es CF_3;
n es cero, 1, o 2;
cada R^3 es independientemente alquilo C_{1-3}, F, Cl, fluoroalquilo C_{1-3}, cloroalquilo C_{1-3}, -CN, alcoxilo C_{1-3} y/o fluoroalcoxilo C_{1-3};
R^4 es H o $-CH_3$;
R^5 es H o $-CH_3$; y
G es:

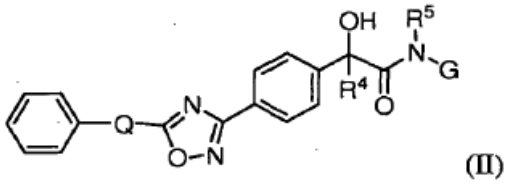
(i) H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};
(ii) alquilo C_{1-6} sustituido con $-NH_2$, alcoxilo C_{1-6}, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C_{1-6}) o $-S(O)_2$ alquilo C_{1-6};
(iii) alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre -OH, -CN y/o ciclopropilo;
(iv) $-(CH_2)_{0-3}-R^a$, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -CN y/o $-CH_2OH$;
(v) $-(CH_2)_{0-3}-R^b$, en el que R^b es fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, hidroxialquilo C_{1-3} y/o $-S(O)_2NH_2$;
(vi) $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR^cR^d$, en el que R^c es H o $-CH_3$; y R^d es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_{0-2}$(heteroarilo) o $-(CH_2)_{0-2}$(heterociclilo);
(vii) $-CH(CN)R^e$, en el que R^e es fenilo, bencilo, $-C(O)NH_2$ o -C(O)NH(alquilo C_{1-3});
(viii) $-CHR^fC(O)NH(CH_3)$, en el que R^f es alquilo C_{1-6}, -CN, fenilo, bencilo o $-CH_2CH_2$-fenilo;
(ix) $-(CH_2)_{1-3}NHC(O)R^g$, en el que R^g es alquilo C_{1-6} u -O(alquilo C_{1-6});
(x) $-CHR^h-(CH_2)_{0-3}-R^i$, en el que R^h es H o $-CH_3$ y R^i es heteroarilo;
(xi) $-(CH_2)_{0-3}-R^j$, en el que R^j es heterociclilo; o
(xii) $-(CH_2)_{1-3}C(O)-R^k$, en el que R^k es



y cada R^x se selecciona independientemente de H, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, y/o - $C(O)OCH_3$;
en la que cada uno dichos grupos heteroarilo está sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, -OH, $-NH_2$, fenilo, metilfenilo, bencilo, $-CH_2CH_2$-fenilo, piridinilo, -C(O)O-alquilo C_{1-3} y/o $-CH_2OCH_3$; y
en la que cada uno de dichos grupos heterociclilo está sustituido con de cero a tres sustituyentes

seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, -OH, $-NH_2$, fenilo, metilfenilo, bencilo, $-CH_2CH_2$-fenilo, piridinilo, -C(O)O-alquilo C_{1-3}, =O y/o $-CH_2OCH_3$.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (II):

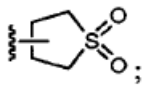


(II)

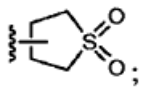
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^4 es H o $-CH_3$;
R^5 es H o $-CH_3$; y
G es:

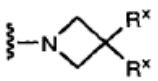
(i) H, alquilo C_{1-3} o ciclobutilo;
(ii) alquilo C_{1-2} sustituido con $-NH_2$, $-OCH_3$, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C_{1-4}) o $-S(O)_2CH_3$;
(iii) hidroxialquilo C_{2-6} o cianoalquilo C_{1-4};
(iv) $-(CH_2)_{0-2}-R^a$, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH, -CN y $-CH_2OH$;
(v) $-(CH_2)_{0-2}-R^b$, en el que R^b es fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH, hidroxialquilo C_{1-2} y $-S(O)_2NH_2$;
(vi) $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR^cR^d$, en el que R^c es H o $-CH_3$; y R^d es H, alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$, $-CH_2$(imidazolilo), N-metilazetidinilo o



(vii) $-CH(CN)R^e$, en el que R^e es fenilo, bencilo, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$ o -C(O)NH(isopropilo);
(viii) $-CHR^fC(O)NH(CH_3)$, en el que R^f es $-CH_3$, *t*-butilo, -CN o $-CH_2CH_2$-fenilo;
(ix) $-CH_2CH_2NHC(O)R^g$, en el que R^g es $-CH_3$ u -O(t-butilo);
(x) $-CHR^h-(CH_2)_{0-2}-R^i$, en el que R^h es H o $-CH_3$, y R^i es pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo o bencimidazolilo, cada uno sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, $-NH_2$, fenilo, metilfenilo, bencilo, $-CH_2CH_2$-fenilo, piridinilo, $-C(O)OCH_2CH_3$ y/o $-CH_2OCH_3$;
(xi) $-(CH_2)_{0-3}-R^j$, en el que R^j es azetidinilo, pirrolidinilo, N-metil pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazolidinonilo o

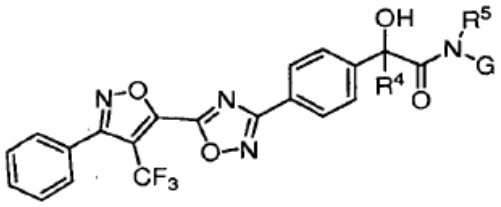


o
(xii) $-CH_2CH_2C(O)-R^k$, en el que R^k es



y cada R^x se selecciona independientemente de H, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$ y/o $-C(O)OCH_3$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (IIIa):

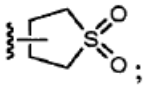


(IIIa)

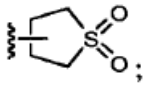
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

G es:

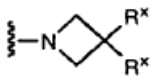
(i) H, alquilo C_{1-2} o ciclobutilo;
(ii) alquilo C_{1-2} sustituido con $-NH_2$, $-OCH_3$, $-C(O)OH$ o $-S(O)_2CH_3$;
(iii) hidroxialquilo C_{2-5} o cianoalquilo C_{1-4};
(iv) ciclopropilo sustituido con -CN;
(v) $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR^cR^d$, en el que R^c es H o $-CH_3$ y R^d es H, alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$, $-CH_2$(imidazolilo), N-metilazetidinilo, o



(vi) $-CH(CN)R^e$, en el que R^e es fenilo, bencilo o $-C(O)NH_2$;
(vii) $-CHR^fC(O)NH(CH_3)$, en el que R^f es $-CH_3$, *t*-butilo, -CN o $-CH_2CH_2$-fenilo;
(viii) $-CH_2CH_2NHC(O)R^g$, en el que R^g es $-CH_3$ u -O(t-butilo);
(ix) $-CHR^h-(CH_2)_{0-2}-R^i$, en el que R^h es H o $-CH_3$, y R^i es pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo o bencimidazolilo, cada uno sustituido con de cero a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3}, $-NH_2$, fenilo, metilfenilo, bencilo, $-CH_2CH_2$-fenilo, piridinilo, $-C(O)OCH_2CH_3$ y/o $-CH_2OCH_3$;
(x) $-(CH_2)_{0-3}-R^j$, en el que R^j es azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazolidinonilo o

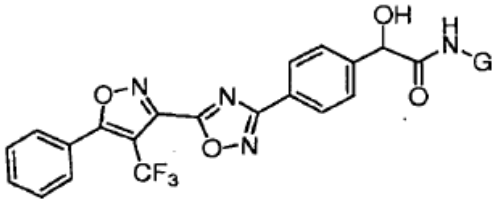


o
(xi) $-CH_2CH_2C(O)-R^k$, en el que R^k es



y cada R^x es independientemente H, F, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$ y/o $-C(O)OCH_3$.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (IVa):



(IVa)

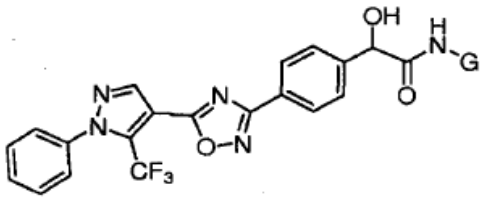
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

G es:

(i) etilo;

(ii) hidroxialquilo C_{2-4};
(iii) $-CH_2C(O)NHR^d$, en el que R^d es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; o
(iv) $-CH_2(CH_2)_{0-2}-R^i$, en el que R^i es imidazolilo o piridinilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (Va):



(Va)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

G es:

(i) alquilo C_{1-3};
(ii) metilo sustituido con -C(O)OH o -C(O)O(alquilo C_{1-4});
(iii) hidroxialquilo C_{2-6};
(iv) $-(CH_2)_{0-2}-R^a$, en el que R^a es cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH y $-CH_2OH$;
(v) $-(CH_2)_{0-2}-R^b$, en el que R^b es fenilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado de entre -OH, hidroxialquilo C_{1-2} y $-S(O)_2NH_2$;
(vi) $-CH_2CH_2C(O)NH_2$;
(viii) $-CH_2-$(piridinilo); o
(vii) $-(CH_2)_2-R^j$, en el que R^j es pirrolidinilo o N-metil pirrolidinilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre: 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (1); N-(2-amino-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (2); 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (3); ácido 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (4); N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (5); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)propanamida (6); 2-hidroxi-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (7); 2-hidroxi-N-(oxazol-5-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (8); N-((4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (9); 2-hidroxi-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (10); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (11); N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (12); N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (13); N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (14); N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (15); 2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (16); N-((1H-imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (17); 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (18); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (19); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (20); 2-hidroxi-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (21); ácido 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoico (22); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)acetamida (23); N-etil-2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (24); (2S)-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,3,3-trimetilbutanamida (25); (2S)-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metil-4-fenilbutanamida (26); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida (27); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (28); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida (29); N-(azetidin-3-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (30); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(3,3-dióxido-tetrahidrotiofen-3-il)acetamida (31); 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilpropanamida (32); 2-hidroxi-N-(2-(1-metilazetidin-3-ilamino)-2-oxoetil)-2-

(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (33); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (34); 2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (35); 2-hidroxi-N-(2-oxo-2-(1,1-dióxido-tetrahidrotiofen-3-ilamino)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (36); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(tiazol-4-il)etil)acetamida (37); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (38); N-((*R*)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (39); N-((S)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (40); N-(1-cianociclopropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (41); N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (42); N-(2-cianopropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (43); N-((*S*)-1-ciano-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (44); N-((*R*)-1-ciano-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (45); N-((*S*)-1-cianoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (46); 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (47); N-(2,3-dihidroxipropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (48); 2-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (49); 2-hidroxi-N-(2-metoxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (50); 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)etilcarbamato de *terc*-butilo (51); N-(2-aminoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (52); N-(2-acetamidoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (59); 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (71); 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (72); N-((2-aminotiazol-4-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida-TFA (73); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N,N-dimetilpropanamida (74); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilpropanamida (75); N-etil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (76); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol 3-il)fenil)acetamido)-N,N-dimetilpropanamida (77); N-*terc*-butil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (78); N-ciclopropil-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (79); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)propanamida (80); N-((1H-imidazol-2-il)metil)-3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida, TFA (81); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tiofen-3-ilmetil)acetamida (82); N-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (83); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida (84); 2-hidroxi-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (85); N-((1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (86); N-((1H-tetrazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (87); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)acetamida, TFA (88); N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (89); N-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (90); N-(3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (91); 2-hidroxi-N-(3-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (92); 2-hidroxi-N-(3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (93); N-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (94); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(tiazol-4-il)etil)acetamida (95); 2-hidroxi-N-(3-(3-metoxiazetidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (96); 1-(3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanoil)azetidina-3-carboxilato de metilo (97); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(tiazol-2-ilmetil)acetamida (98); 2-hidroxi-N-(oxazol-2-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (99); 2-hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (100); 2-hidroxi-N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (101); 2-hidroxi-N-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (102); 2-hidroxi-N-((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (103); 2-ciano-2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)-N-metilacetamida (104); N-(1-ciano-2-feniletil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (105); N-(ciano(fenil)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (106); N-(2-amino-1-ciano-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (107); 2-hidroxi-N-(1-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (108); N-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-

il)fenil)acetamida-TFA (109); 2-hidroxi-N-((5-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (110); N-((*S*)-1-(1H-imidazol-2-il)etil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (111); 2-hidroxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (112); 2-hidroxi-N-((4-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (113); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (114); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(pirazin-2-il)etil)acetamida, TFA (115); N-ciclobutil-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (116); 2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (117); 2-hidroxi-N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (118); 5-((2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (119); 2-hidroxi-N-((3-isopropilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (120); N-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (121); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((1-p-tolil-1H-pirazol-4-il)metil)acetamida (122); N-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (123); 2-hidroxi-N-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (124); 2-hidroxi-N-((4-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (125); 2-hidroxi-N-(oxazol-5-ilmetil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (126); 2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-((5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)metil)acetamida (127); 2-hidroxi-N-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (128); N-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (129); N-((1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (130); 2-hidroxi-N-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (131); 2-hidroxi-N-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (132); 2-hidroxi-N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (133); 2-hidroxi-N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (134); 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (159); N-(cianometil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (160); y 2-hidroxi-N-(2-(metilsulfonil)etil)-2-(4-(5-(3-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)propanamida (161).

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto está seleccionado de entre: 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (53); 2-hidroxi-N-(3-hidroxipropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (54); 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (55); 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acetato de *terc*-butilo (56); 2-hidroxi-N-((S)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (57); ácido 2-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)acético (58); 2-hidroxi-N-metil-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (60); N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (61); 2-hidroxi-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (135); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)acetamida (136); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (137); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida (138); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-4-ilmetil)acetamida (139); 2-hidroxi-N-(4-(2-hidroxietil)fenil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (140); 2-hidroxi-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (141); 2-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (142); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamida (143); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1 H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(4-sulfamoilbencil)acetamida (144); N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (145); 2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-propilacetamida (146); 3-(2-hidroxi-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamido)propanamida (147); 2-hidroxi-N-(4-(hidroximetil)bencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (148); 2-hidroxi-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (149); 2-hidroxi-N-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)metil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (150); 2-hidroxi-N-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (151); 2-hidroxi-N-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)metil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (152); 2-hidroxi-N-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (153); 2-hidroxi-N-(4-hidroxibutil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (154); 2-hidroxi-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-2-(4-

(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (155); 2-hidroxi-N-(3-hidroxibencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (156); 2-hidroxi-N-(4-hidroxibencil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (157); y 2-hidroxi-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-2-(4-(5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (158);

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto está seleccionado de entre: 2-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (62); 2-hidroxi-N-((*S*)-2-hidroxipropil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (63); 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (64); N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida, TFA (65); N-(2-amino-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (66); N-etil-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (67); 2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida-TFA (68); 2-hidroxi-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (69); y N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-2-hidroxi-2-(4-(5-(5-fenil-4-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetamida (70).

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad autoinmunitaria o enfermedad inflamatoria crónica.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedad autoinmunitaria o enfermedad inflamatoria crónica.