



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 029 609**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2015** PCT/EP2015/080029

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** WO16097004

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2015** E 15817206 (4)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025** EP 3233842

---

⑮ Título: **Compuestos de ácido bicicloheteroaril-heteroaril-benzoico como agonistas del receptor de ácido retinoico beta (RARβ)**

⑩ Prioridad:

**17.12.2014 GB 201422472**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.06.2025**

⑮ Titular/es:

**KING'S COLLEGE LONDON (100.00%)**  
Strand  
London WC2R 2LS, GB

⑮ Inventor/es:

**BORTHWICK, ALAN DAVID;**  
**MILLS, MARK TREVOR;**  
**BROWN, JANE THERESA;**  
**CORCORAN, JONATHAN PATRICK THOMAS;**  
**DE CASTRO VASCONCELOS GONCALVES,**  
**MARIA BEATRIZ y**  
**KALINDJIAN, SARKIS BARRET**

⑮ Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 3 029 609 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de ácido bicicloheteroaril-heteroaril-benzoico como agonistas del receptor de ácido retinoico beta (RAR $\beta$ )

- 5 La presente invención pertenece en general al campo de los compuestos terapéuticos, y más específicamente a determinados compuestos de ácido bicicloheteroaril-heteroaril-benzoico (por comodidad, denominados colectivamente en el presente documento "compuestos de BHBA"), que, entre otras cosas, son agonistas (selectivos) del receptor de ácido retinoico beta (RAR $\beta$ ) (por ejemplo, RAR $\beta$  2). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos y composiciones, 10 tanto *in vitro* como *in vivo*, para activar (selectivamente) RAR $\beta$  (por ejemplo, RAR $\beta$  2), para provocar o promover el desarrollo de neuritas, el crecimiento de neuritas y/o la regeneración de neuritas, y en el tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por RAR $\beta$  (por ejemplo, RAR $\beta$  2), que mejoran con la activación de RAR $\beta$  (por ejemplo, RAR $\beta$  2), etc., incluyendo, por ejemplo, lesiones neurológicas tales como lesiones de la médula espinal.

15 **Antecedentes**

En el presente documento se citan varias patentes y publicaciones con el fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención.

- 20 A lo largo de la presente memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones a continuación, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un elemento integrante o etapa, o grupo de elementos integrantes o etapas, pero no la exclusión de ningún otro elemento integrante o etapa, o grupo de elementos integrantes o etapas.
- 25 Cabe señalar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un portador farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos portadores.
- 30 En el presente documento los intervalos se expresan con frecuencia como desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra realización incluye del valor particular y/o al otro valor particular. Del mismo modo, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular constituye otra realización.
- 35 La presente divulgación incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No se admite que la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante para la invención reivindicada actualmente, o que cualquier publicación a la que se haga referencia de forma específica o implícita sea técnica anterior.

40 Lesión nerviosa

- Hasta ahora, no existen tratamientos eficaces para las lesiones nerviosas, incluyendo las lesiones de la médula espinal (LME), el ictus y las lesiones nerviosas periféricas. Los inventores han identificado un mecanismo de señalización novedoso, la vía de señalización de retinoides, que puede estimularse en modelos de lesión nerviosa, lo que conduce 45 al crecimiento axonal y a la recuperación funcional. Véase, por ejemplo, Maden y Corcoran, 2000. Esta vía se activa mediante la unión de ácido retinoico (RA) al receptor de ácido retinoico (RAR) que actúa en el núcleo para impulsar la síntesis de ARN y, por lo tanto, produce proteínas para el crecimiento axonal. Los inventores han demostrado que el subtipo RAR $\beta$  2 está específicamente implicado en este proceso.

50 Señalización de retinoides y crecimiento de neuritas

- Existen al menos tres causas para la falta de crecimiento axonal de las neuronas del sistema nervioso central (SNC) después de una lesión de la médula espinal. Primero: la presencia de moléculas inhibidoras del crecimiento, incluyendo Nogo-A, glicoproteína asociada a la mielina (MAG) y glicoproteína de mielina oligodendrocitaria (Omgp) (véase, por ejemplo, He y Koprivica, 2004). Segundo: insuficiencia de factores promotores del crecimiento, que son bien conocidos por su capacidad de promover el crecimiento de neuritas *in vitro* y de inducir cierto crecimiento axonal cuando se administran a una médula lesionada (véase, por ejemplo, Schnell *et al.*, 1994; Lu *et al.*, 2004). Tercero: la falta de un "programa de crecimiento" adecuado por parte de las neuronas dañadas (véase, por ejemplo, Kwon y Tetzlaff, 2001). Un factor que puede inducir un programa de crecimiento de este tipo es la señalización de RA (véase, 60 por ejemplo, Quinn y De Boni, 1991). Esto está mediado por los RAR y los receptores de retinoides X (RXR), de los que ambos tienen tres subtipos ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  y diversas isoformas) (véase, por ejemplo, Bastien y Rochette-Egly, 2004). La transcripción se produce cuando el RA se une a un heterodímero RAR/RXR que después se une a los elementos de respuesta al ácido retinoico (RARE) ubicados en las regiones reguladoras de los genes diana (véase, por ejemplo, Bastien y Rochette-Egly, 2004).

65

La señalización de RAR $\beta$  2 media en el crecimiento de neuritas

La señalización de retinoides es importante para el desarrollo del embrión. Cuando se priva al sistema nervioso de RA durante el desarrollo, el crecimiento de neuritas fracasa, por ejemplo, en el embrión deficiente en RA (véase, por ejemplo, Maden *et al.*, 1996; White *et al.*, 1998). Mediante el uso de un panel de agonistas de RAR, los inventores han demostrado que la señalización de RAR $\bullet$  es necesaria para el crecimiento de neuritas mediado por retinoides de las neuronas, mientras que la señalización de RAR $\bullet$  o RAR $\bullet$  no tiene ningún efecto (véase, por ejemplo, Corcoran *et al.*, 2000). Más específicamente, es la activación de RAR $\bullet$  2 la que media este efecto (véase, por ejemplo, Corcoran *et al.*, 2000) y está autorregulado por su ligando (véase, por ejemplo, Leid *et al.*, 1992). La activación de RAR $\bullet$  2 por retinoides da como resultado el crecimiento de neuritas de ganglios de la raíz dorsal (GRD) embrionarios cultivados, médula espinal y GRD adultos (véase, por ejemplo, Corcoran *et al.*, 2000; Corcoran y Maden, 1999; So *et al.*, 2006; Corcoran *et al.*, 2002). Cuando se transduce RAR $\bullet$  2 en explantes de médula espinal de roedores adultos cultivados, que normalmente no expresan este receptor, se produce el crecimiento de neuritas (véase, por ejemplo, Corcoran *et al.*, 2002).

15 La señalización RAR $\bullet$  2 media en el crecimiento axonal

Un ensayo de la importancia de la señalización de RAR $\bullet$  en el crecimiento axonal procede de ratones nuligénicos para RAR $\bullet$  con genes suprimidos. En un modelo de aplastamiento de nervio periférico, el crecimiento axonal se ve impedido en comparación con los ratones normales que expresan RAR $\bullet$  2 en sus neuronas de GRD (véase, por ejemplo, Corcoran y Maden, 1999; So *et al.*, 2006).

Además, se puede demostrar que la expresión de RAR $\bullet$  2 es esencial para el crecimiento axonal *in vivo* mediante su sobreexpresión en modelos de lesión de la médula espinal. En modelos de avulsión en roedores (en los que se dañan los axones sensoriales periféricos y se produce una parálisis de la extremidad anterior), la sobreexpresión de RAR $\bullet$  2 en las neuronas del GRD lesionado conduce al crecimiento axonal a través de la zona de entrada de la raíz dorsal (ZERD) y de vuelta a la médula espinal, lo que conduce a la recuperación funcional (véase, por ejemplo, Wong *et al.*, 2006).

30 Otro modelo de lesión de la médula espinal es una que secciona el tracto corticoespinal (TCE). Los cuerpos celulares de estas neuronas del TCE se ubican en el cerebro. El TCE forma la principal vía descendente en las columnas dorsales de la médula espinal y sus daños dan como resultado alteraciones funcionales de algunas tareas motoras. La lesión del TCE puede conseguirse mediante el aplastamiento de la médula espinal a nivel de C4 en roedores. Esto da como resultado la pérdida de función de las extremidades anteriores. Recientemente, se ha demostrado que la sobreexpresión de RAR $\bullet$  2 mediante vectores lentivíricos en neuronas de TCE adultas da como resultado el crecimiento de axones de TCE y la recuperación funcional de la extremidad anterior (véase, por ejemplo, Yip *et al.*, 2006).

35 Los inventores han demostrado ahora que es probable que los agonistas de RAR $\bullet$  sean útiles en el tratamiento de lesiones nerviosas. Los agonistas de RAR $\bullet$  inician el crecimiento axonal en modelos de lesión nerviosa y se produce recuperación funcional. Los estudios que demuestran estos hallazgos se describen con más detalle en los Ejemplos a continuación.

40 Lund *et al.*, 2005, describe determinados compuestos de ácido 4,4'-bifenilcarboxílico que supuestamente tienen actividad agonista de RAR $\bullet$  2.

45 Kikuchi *et al.*, 2000, describe determinados compuestos de tetrahidro-tetrametil-2-quinoxaolina que supuestamente tienen actividad agonista de RAR $\bullet$ .

50 Yoshimura *et al.*, 2000, describe determinados compuestos de benzofuranilpirrol y benzotiofenilpirrol que supuestamente tienen actividad agonista de RAR $\bullet$ .

Seino *et al.*, 2004, describe el uso de un agonista de RAR $\bullet$ , ER-38925, en la prevención del rechazo agudo y crónico de aloinjerto.

55 Tagami *et al.*, 2000a, Tagami *et al.*, 2000b y Tagami *et al.*, 2002 describen determinados compuestos que supuestamente presentan agonismo del receptor de ácido retinoico.

Kikuchi *et al.*, 2001 describe determinado compuesto que supuestamente tiene la actividad del ácido retinoico.

60 Tsuda *et al.*, 1999, describe determinados compuestos que supuestamente son útiles en el tratamiento de la poliaquiuria y la incontinencia urinaria.

Cai *et al.*, 2003 y Cai *et al.*, 2005 describen determinados compuestos que supuestamente son activadores de las caspasas e inductores de la apoptosis.

65 Olsson *et al.*, 2009, describe determinados compuestos que supuestamente tienen actividad en los receptores de

RAR• 2.

Yamauchi *et al.*, 2002, describe determinados derivados del ácido carboxílico que supuestamente actúan como agonistas de RAR• .

5 Kobayashi *et al.*, 2003, describe una biblioteca combinatoria de compuestos de pirrol.

### Sumario de la invención

10 Un aspecto de la invención se refiere a determinados compuestos de ácido cicloheteroaril-heteroaril-benzoico (por comodidad, denominados colectivamente en el presente documento "compuestos de BHBA"), como se describe en el presente documento.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la invención se refiere al método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de activación del receptor • del ácido retinoico (RAR• ) (por ejemplo, RAR• 2) *in vitro*, que comprende poner en contacto RAR• (por ejemplo, RAR• 2) con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de activación *selectiva* del receptor • del ácido retinoico (RAR• ) (por ejemplo, RAR• 2) (por ejemplo, con respecto a RAR• y/o RAR• ), *in vitro*, que comprende poner en contacto RAR• (por ejemplo, RAR• 2) con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para provocar o promover el desarrollo de neuritas, el crecimiento de neuritas y/o la regeneración de neuritas, que comprende poner en contacto una neurona, *in vitro*, con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de BHBA como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

45 En el presente documento también se describe un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

50 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión neurológica.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión del sistema nervioso central (SNC).

55 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión del sistema nervioso periférico (SNP).

50 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión nerviosa.

60 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión nerviosa del SNP.

55 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión nerviosa del SNC.

65 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión de la médula espinal.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión de la médula espinal provocada por un traumatismo.

60 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión del nervio óptico.

65 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión del nervio óptico provocada por el glaucoma.

65 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía.

- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía del SNP.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía del SNC.
- 5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía de la médula espinal.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía del nervio óptico.
- 10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neuropatía diabética (es decir, la neuropatía asociada a la diabetes mellitus).
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neuropatía del SIDA (es decir, la neuropatía asociada al SIDA).
- 15 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neuropatía leprótica (es decir, la neuropatía asociada a la lepra).
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neuropatía periférica (por ejemplo, polineuropatía, mononeuropatía, mononeuritis múltiple o neuropatía autonómica).
- 20 20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno cognitivo, deterioro de la memoria, déficit de memoria, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer en fase inicial, enfermedad de Alzheimer en fase intermedia, enfermedad de Alzheimer en fase avanzada, deterioro cognitivo o deterioro cognitivo leve.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la enfermedad de Huntington.
- 30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la enfermedad de la motoneurona.
- 35 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la parálisis localizada.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la parálisis de Bell.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la impotencia de base neural.
- 40 40 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la impotencia de base neural provocada por un traumatismo nervioso después de una prostatectomía radical.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la parálisis, por ejemplo, monoplejia, tetraplejia o paraplejia.
- 45 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno neurológico provocado por una lesión neurológica.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno neurológico provocado por una neuropatía, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.
- 50 50 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión neurológica provocada por una neuropatía, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.
- En el presente documento también se describe un kit que comprende (a) un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado, y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto.
- 60 En el presente documento también se describe un compuesto de BHBA *obtenible* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.
- En el presente documento también se describe un compuesto de BHBA *obtenido* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.
- 65 65 En el presente documento también se describen intermedios novedosos, como se describe en el presente documento,

que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

En el presente documento también se describe el uso de dichos intermedios novedosos, como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

Como apreciará un experto en la materia, las características y realizaciones preferentes de un aspecto de la invención también se referirán a otros aspectos de la invención.

#### Breve descripción de los dibujos

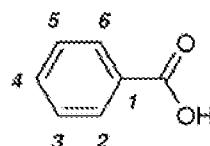
La Figura 1 muestra dos gráficos del número de resbalones de pata de rata en función del número de semanas después de la lesión, para la tarea de rejilla (A) y la tarea de barra (B), como se describe en el estudio de modelización biológica a continuación.

La Figura 2 muestra dos gráficos del tiempo que tardan las ratas en percibir la cinta adhesiva (Panel A) y en retirar la cinta adhesiva (Panel B) colocada en su pata delantera herida, en función del número de semanas después de la lesión, como se describe en el estudio de modelización biológica a continuación.

#### Descripción detallada de la invención

##### Compuestos

Un aspecto de la presente invención se refiere a determinados compuestos generalmente relacionados con el ácido benzoico.



ácido benzoico

Todos los compuestos se caracterizan además por un sustituyente 4-oxadiazolilo o 4-tiadiazolilo.



[1,2,4]oxadiazol



[1,3,4]oxadiazol

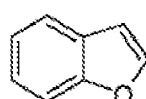


[1,2,4]tiadiazol

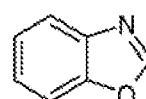


[1,3,4]tiadiazol

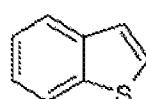
Adicionalmente, todos los compuestos se caracterizan además por un sustituyente benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiofuranilo o benzotiazolilo en el grupo 4-oxadiazolilo o 4-tiadiazolilo.



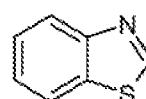
benzofurano



benzooxazol

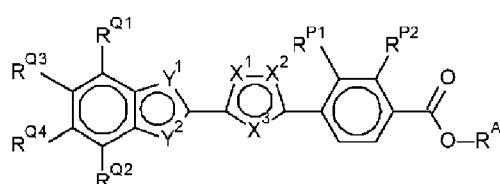


benzotiofurano



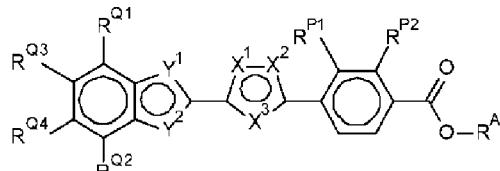
benzotiazol

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $X^1, X^2, X^3, Y^1, Y^2, -R^{Q1}, -R^{Q2}, -R^{Q3}, -R^{Q4}, -R^{P1}, -R^{P2}$  y  $-R^A$  son como se definen en el presente documento (por comodidad, denominados colectivamente en el presente documento "compuestos de ácido bicicloheteroaril-heteroaril-benzoico" o "compuestos de BHBA"):



Algunas realizaciones de la invención incluyen lo siguiente:

(1) Un compuesto de la siguiente fórmula, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

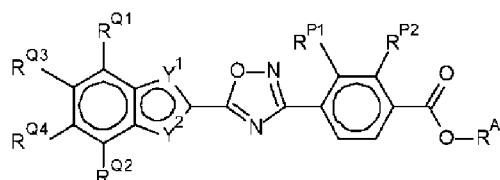
- 10 uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es independientemente O o S;  
 cada uno de los otros dos de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N;  
 $Y^1$  es independientemente O o S;  
 $Y^2$  es independientemente  $CH$ ,  $CR^Y$  o N;  
 $-R^Y$  es alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 15  $-R^{Q1}$  es independientemente  $-R^{Q1A}$ ,  $-R^{Q1B}$  o  $-R^{Q1C}$ ;  
 $-R^{Q1A}$  es alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q1B}$  es -F, -Cl, -Br, o -I;  
 $-R^{Q1C}$  es  $-CF_3$ ;  
 $-R^{Q2}$  es independientemente  $-R^{Q2A}$ ,  $-R^{Q2B}$  o  $-R^{Q2C}$ ;  
 $-R^{Q2A}$  es alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q2B}$  es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;  
 $-R^{Q2C}$  es  $-CF_3$ ;  
 $-R^{Q3}$  es independientemente -H o  $-R^{Q3X}$ ;  
 $-R^{Q3X}$  es independientemente  $-R^{Q3A}$ ,  $-R^{Q3B}$ ,  $-R^{Q3C}$  o  $-R^{Q3D}$ ;  
 $-R^{Q3A}$  es alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q3B}$  es alcoxi  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q3C}$  es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;  
 $-R^{Q3D}$  es  $-CF_3$ ;  
 $-R^{Q4}$  es independientemente -H o  $-R^{Q4X}$ ;  
 $-R^{Q4X}$  es independientemente  $-R^{Q4A}$ ,  $-R^{Q4B}$ ,  $-R^{Q4C}$  o  $-R^{Q4D}$ ;  
 $-R^{Q4A}$  es alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q4B}$  es alcoxi  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q4C}$  es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;  
 $-R^{Q4D}$  es  $-CF_3$ ;  
 20 uno de  $-R^{P1}$  y  $-R^{P2}$  es -H o  $-R^P$ ;  
 el otro de  $-R^{P1}$  y  $-R^{P2}$  es -H;  
 $-R^P$  es independientemente  $-R^{PA}$ ,  $-R^{PB}$ ,  $-R^{PC}$  o  $-R^{PD}$ ;  
 $-R^{PA}$  es alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{PB}$  es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;  
 $-R^{PC}$  es  $-CF_3$ ;  
 25  $-R^{PD}$  es independientemente  $-NH_2$  o  $-NHR^{PDD}$ ;  
 $-R^{PDD}$  es alquilo  $C_{1-3}$  lineal o ramificado saturado;  
 $-R^A$  es independientemente -H o  $-R^{AA}$ , y  
 $-R^{AA}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, fenilo o bencilo.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- Para disipar cualquier duda, no se prevé que cualesquiera dos o más de  $-R^{Q1}$ ,  $-R^{Q2}$ ,  $-R^{Q3}$ ,  $-R^{Q4}$ ,  $-R^{P1}$ ,  $R^{P2}$  y  $-R^Y$  juntos formen un anillo condensado con el anillo (o anillos) al que están unidos. Por ejemplo, no se prevé que  $-R^{P1}$  y  $-R^{P2}$  juntos formen un anillo condensado con el anillo al que están unidos. Del mismo modo, no se prevé que  $-R^{Q1}$  y  $-R^Y$  juntos formen un anillo condensado con los anillos a los que están unidos.
- Los grupos  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$
- (2) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:
- uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es O; y  
 los otros dos de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N;
- (3) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:
- uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es S; y  
 los otros dos de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N;

(4) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es independientemente O o S;  $X^2$  es N; y  $X^3$  es N.

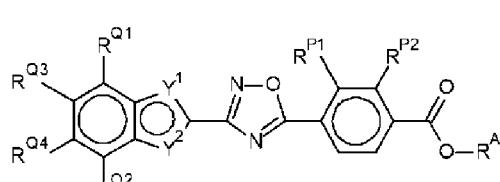
5 (5) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es N;  $X^2$  es independientemente O o S; y  $X^3$  es N.

(6) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es N;  $X^2$  es N; y  $X^3$  es independientemente O o S.

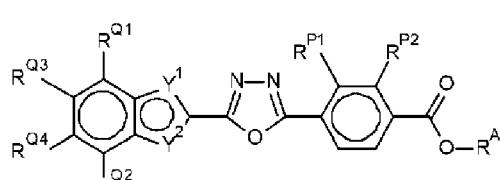
10 (7) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es O;  $X^2$  es N; y  $X^3$  es N.



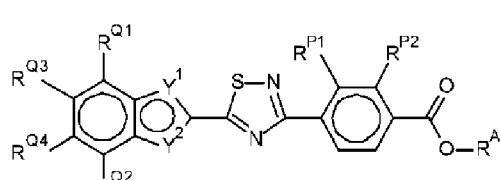
15 (8) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es N;  $X^2$  es O; y  $X^3$  es N.



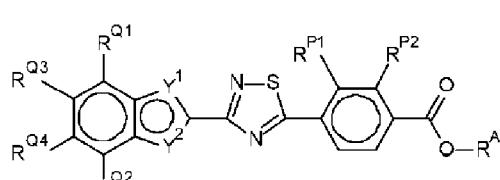
20 (9) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es N;  $X^2$  es N; y  $X^3$  es O.



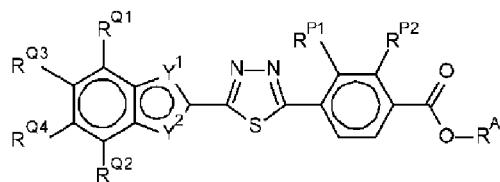
25 (10) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es S;  $X^2$  es N; y  $X^3$  es N.



30 (11) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es N;  $X^2$  es S; y  $X^3$  es N.



35 (12) Un compuesto de acuerdo con (1), en donde:  
 $X^1$  es N;  $X^2$  es N; y  $X^3$  es S.

Los grupos Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup>

- 5 (13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es O; y

Y<sup>2</sup> es independientemente CH, CR<sup>Y</sup> o N.

- 10 (14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es O; y

Y<sup>2</sup> es independientemente CH o CR<sup>Y</sup>.

- 15 (15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es S; y

Y<sup>2</sup> es independientemente CH, CR<sup>Y</sup> o N.

- 20 (16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es S; y

Y<sup>2</sup> es independientemente CH o CR<sup>Y</sup>.

- 25 (17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es independientemente O o S; y

Y<sup>2</sup> es independientemente CH o CR<sup>Y</sup>.

- 30 (18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es independientemente O o S; y

Y<sup>2</sup> es CH.

- 35 (19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es independientemente O o S; y

Y<sup>2</sup> es CR<sup>Y</sup>.

- 40 (20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

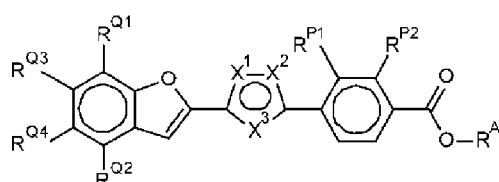
Y<sup>1</sup> es independientemente O o S; y

Y<sup>2</sup> es N.

- 45 (21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es O; y

Y<sup>2</sup> es CH.

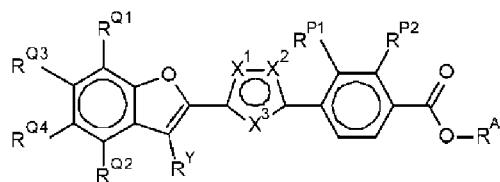


50

- (22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es O; y

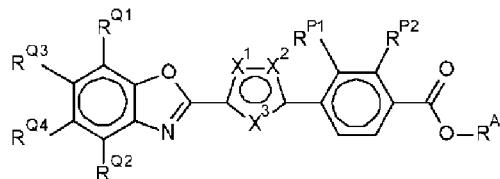
Y<sup>2</sup> es CR<sup>Y</sup>.



(23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

5

Y<sup>1</sup> es O; y  
Y<sup>2</sup> es N.

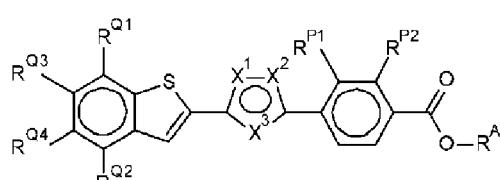


10

(24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

15

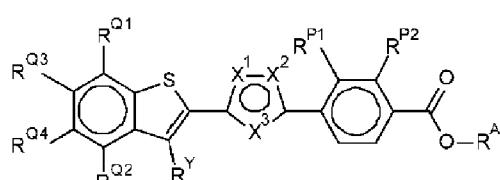
Y<sup>1</sup> es S; y  
Y<sup>2</sup> es CH.



(25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

20

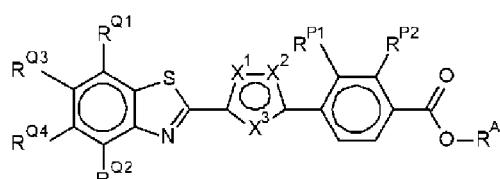
Y<sup>1</sup> es S; y  
Y<sup>2</sup> es CR<sup>Y</sup>.



25

(26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde:

Y<sup>1</sup> es S; y  
Y<sup>2</sup> es N.



30

El grupo -R<sup>Y</sup>

35

(27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26), en donde -R<sup>Y</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26), en donde -R<sup>Y</sup>, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(29) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26), en donde  $-R^Y$ , si está presente, es  $-Me$ .

El grupo  $-R^{Q1}$

- 5 (30) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29), en donde  $-R^{Q1}$  es independientemente  $-R^{Q1A}$  o  $-R^{Q1B}$ .
- (31) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29), en donde  $-R^{Q1}$  es independientemente  $-R^{Q1B}$  o  $-R^{Q1C}$ .
- 10 (32) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29), en donde  $-R^{Q1}$  es  $-R^{Q1A}$ .
- (33) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29), en donde  $-R^{Q1}$  es  $-R^{Q1B}$ .
- 15 (34) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (29), en donde  $-R^{Q1}$  es  $-R^{Q1C}$ .

El grupo  $-R^{Q1A}$

- 20 (35) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (34), en donde  $-R^{Q1A}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ .
- (36) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (34), en donde  $-R^{Q1A}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ .
- 25 (37) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (34), en donde  $-R^{Q1A}$ , si está presente, es  $-Me$ .

El grupo  $-R^{Q1B}$

- 30 (38) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (37), en donde  $-R^{Q1B}$ , si está presente, es independientemente  $-F$ ,  $-Cl$  o  $-Br$ .
- (39) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (37), en donde  $-R^{Q1B}$ , si está presente, es independientemente  $-F$  o  $-Cl$ .
- 35 (40) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (37), en donde  $-R^{Q1B}$ , si está presente, es  $-F$ .
- (41) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (37), en donde  $-R^{Q1B}$ , si está presente, es  $-Cl$ .
- 40 (42) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (37), en donde  $-R^{Q1B}$ , si está presente, es  $-Br$ .

El grupo  $-R^{Q2}$

- 45 (43) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en donde  $-R^{Q2}$  es independientemente  $-R^{Q2A}$  o  $-R^{Q2B}$ .
- (44) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en donde  $-R^{Q2}$  es independientemente  $-R^{Q2B}$  o  $-R^{Q2C}$ .
- 50 (45) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en donde  $-R^{Q2}$  es  $-R^{Q2A}$ .
- (46) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en donde  $-R^{Q2}$  es  $-R^{Q2B}$ .
- (47) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (42), en donde  $-R^{Q2}$  es  $-R^{Q2C}$ .

55 El grupo  $-R^{Q2A}$

- (48) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (47), en donde  $-R^{Q2A}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ .
- 60 (49) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (47), en donde  $-R^{Q2A}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ .
- (50) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (47), en donde  $-R^{Q2A}$ , si está presente, es  $-Me$ .

65 El grupo  $-R^{Q2B}$

(51) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en donde  $-R^{Q2B}$ , si está presente, es independientemente -F, -Cl o -Br.

5 (52) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en donde  $-R^{Q2B}$ , si está presente, es independientemente -F o -Cl.

(53) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en donde  $-R^{Q2B}$ , si está presente, es -F.

10 (54) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en donde  $-R^{Q2B}$ , si está presente, es -Cl.

(55) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en donde  $-R^{Q2B}$ , si está presente, es -Br.

#### Los grupos $-R^{Q1}$ y $-R^{Q2}$

15 (56) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (55), en donde  $-R^{Q1}$  y  $-R^{Q2}$  son iguales.

(57) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (55), en donde  $-R^{Q1}$  y  $-R^{Q2}$  son diferentes.

#### El grupo $-R^{Q3}$

20 (58) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (57), en donde  $-R^{Q3}$  es -H.

(59) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (57), en donde  $-R^{Q3}$  es  $-R^{Q3X}$ .

#### El grupo $-R^{Q3X}$

(60) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (59), en donde  $-R^{Q3X}$ , si está presente, es  $-R^{Q3A}$ .

30 (61) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (59), en donde  $-R^{Q3X}$ , si está presente, es  $-R^{Q3B}$ .

(62) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (59), en donde  $-R^{Q3X}$ , si está presente, es  $-R^{Q3C}$ .

(63) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (59), en donde  $-R^{Q3X}$ , si está presente, es  $-R^{Q3D}$ .

#### El grupo $-R^{Q3A}$

(64) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (63), en donde  $-R^{Q3A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

40 (65) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (63), en donde  $-R^{Q3A}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(66) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (63), en donde  $-R^{Q3A}$ , si está presente, es -Me.

#### El grupo $-R^{Q3B}$

(67) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde  $-R^{Q3B}$ , si está presente, es independientemente -OMe, -OEt, -O-nPr o -O-iPr.

50 (68) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde  $-R^{Q3B}$ , si está presente, es independientemente -OMe o -OEt.

(69) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (66), en donde  $-R^{Q3B}$ , si está presente, es -OMe.

#### El grupo $-R^{Q3C}$

(70) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (69), en donde  $-R^{Q3C}$ , si está presente, es independientemente -F, -Cl o -Br.

60 (71) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (69), en donde  $-R^{Q3C}$ , si está presente, es independientemente -F o -Cl.

(72) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (69), en donde  $-R^{Q3C}$ , si está presente, es -F.

65 (73) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (69), en donde  $-R^{Q3C}$ , si está presente, es -Cl.

(74) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (69), en donde  $-R^{Q3C}$ , si está presente, es -Br.

El grupo  $-R^{Q4}$

5 (75) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (74), en donde  $-R^{Q4}$  es -H.

(76) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (74), en donde  $-R^{Q4}$  es  $-R^{Q4X}$ .

El grupo  $-R^{Q4X}$

10 (77) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (76), en donde  $-R^{Q4X}$ , si está presente, es  $-R^{Q4A}$ .

(78) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (76), en donde  $-R^{Q4X}$ , si está presente, es  $-R^{Q4B}$ .

15 (79) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (76), en donde  $-R^{Q4X}$ , si está presente, es  $-R^{Q4C}$ .

(80) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (76), en donde  $-R^{Q4X}$ , si está presente, es  $-R^{Q4D}$ .

El grupo  $-R^{Q4A}$

20 (81) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (80), en donde  $-R^{Q4A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

25 (82) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (80), en donde  $-R^{Q4A}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(83) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (80), en donde  $-R^{Q4A}$ , si está presente, es -Me.

El grupo  $-R^{Q4B}$

30 (84) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (83), en donde  $-R^{Q4B}$ , si está presente, es independientemente -OMe, -OEt, -O-nPr o -O-iPr.

35 (85) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (83), en donde  $-R^{Q4B}$ , si está presente, es independientemente -OMe o -OEt.

(86) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (83), en donde  $-R^{Q4B}$ , si está presente, es -OMe.

El grupo  $-R^{Q4C}$

40 (87) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en donde  $-R^{Q4C}$ , si está presente, es independientemente -F, -Cl o -Br.

45 (88) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en donde  $-R^{Q4C}$ , si está presente, es independientemente -F o -Cl.

(89) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en donde  $-R^{Q4C}$ , si está presente, es -F.

50 (90) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en donde  $-R^{Q4C}$ , si está presente, es -Cl.

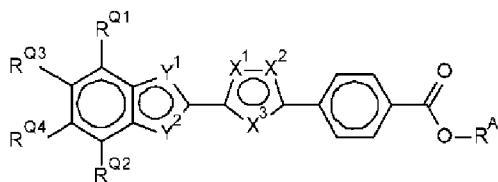
(91) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (86), en donde  $-R^{Q4C}$ , si está presente, es -Br.

Los grupos  $-R^{P1}$  y  $-R^{P2}$

55 (92) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (91), en donde:  $-R^{P1}$  es independientemente -H o  $-R^P$ ; y  $-R^{P2}$  es -H.

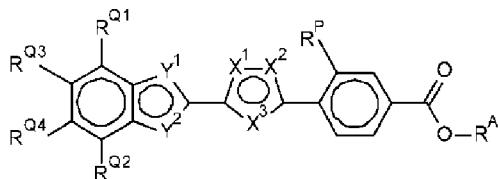
(93) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (91), en donde:  $-R^{P1}$  es -H; y  $-R^{P2}$  es independientemente -H o  $-R^P$ .

60 (94) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (91), en donde:  $-R^{P1}$  es -H; y  $-R^{P2}$  es -H.



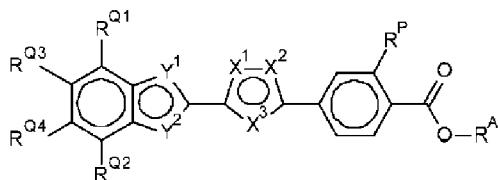
(95) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (91), en donde:  
 $-R^{P1}$  es  $-R^P$ ; y  $-R^{P2}$  es  $-H$ .

5



(96) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (91), en donde:  
 $-R^{P1}$  es  $-H$ ; y  $-R^{P2}$  es  $-R^P$ .

10



#### El grupo $-R^P$

15 (97) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (96), en donde  $-R^P$ , si está presente, es independientemente  $-R^{PA}$ ,  $-R^{PB}$  o  $-R^{PC}$ .

20 (98) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (96), en donde  $-R^P$ , si está presente, es independientemente  $-R^{PA}$ ,  $-R^{PB}$  o  $-R^{PD}$ .

25 (99) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (96), en donde  $-R^P$ , si está presente, es independientemente  $-R^{PA}$  o  $-R^{PB}$ .

(100) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (96), en donde  $-R^P$ , si está presente, es  $-R^{PA}$ .

30 (101) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (96), en donde  $-R^P$ , si está presente, es  $-R^{PB}$ .

(102) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (96), en donde  $-R^P$ , si está presente, es  $-R^{PC}$ .

35 (103) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (96), en donde  $-R^P$ , si está presente, es  $-R^{PD}$ .

#### El grupo $-R^{PA}$

40 (104) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en donde  $-R^{PA}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ .

(105) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (103), en donde  $-R^{PA}$ , si está presente, es  $-Me$ .

#### El grupo $-R^{PB}$

45 (106) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (105), en donde  $-R^{PB}$ , si está presente, es independientemente  $-F$ ,  $-Cl$  o  $-Br$ .

(107) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (105), en donde  $-R^{PB}$ , si está presente, es independientemente  $-F$  o  $-Cl$ .

(108) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (105), en donde  $-R^{PB}$ , si está presente, es  $-F$ .

(109) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (105), en donde  $-R^{PB}$ , si está presente, es  $-Cl$ .

(110) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (105), en donde  $-R^{PB}$ , si está presente, es -Br.

5 El grupo  $-R^{PD}$

(111) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (110), en donde  $-R^{PD}$ , si está presente, es -NH<sub>2</sub>.

(112) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (110), en donde  $-R^{PD}$ , si está presente, es -NHR<sup>PDD</sup>.

10 El grupo  $-R^{PDD}$

(113) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (112), en donde  $-R^{PDD}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

15 (114) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (112), en donde  $-R^{PDD}$ , si está presente, es -Me.

El grupo  $-R^A$

20 (115) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (114), en donde  $-R^A$  es -H.

(116) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (114), en donde  $-R^A$  es -R<sup>AA</sup>,

El grupo  $-R^{AA}$

25 (117) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en donde  $-R^{AA}$ , si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado saturado.

30 (118) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en donde  $-R^{AA}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu o -tBu.

(119) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en donde  $-R^{AA}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

35 (120) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en donde  $-R^{AA}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(121) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en donde  $-R^{AA}$ , si está presente, es -Me.

40 (122) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en donde  $-R^{AA}$ , si está presente, es -Et.

Compuestos específicos

45 (123) Un compuesto de acuerdo con (1), que es un compuesto de una de las siguientes fórmulas, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

Código N.º	Síntesis N.º	Estructura
BHBA-001	1	
BHBA-002	2	
BHBA-003	6	
BHBA-004	7	
BHBA-005	5	
BHBA-006	3	
BHBA-007	4	
BHBA-008	8	
BHBA-009	9	
BHBA-010	10	

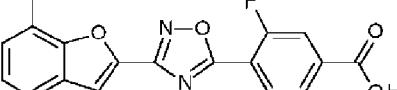
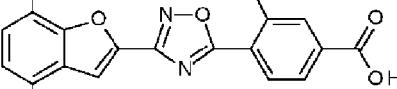
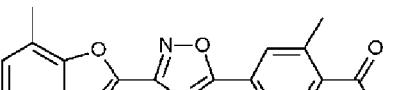
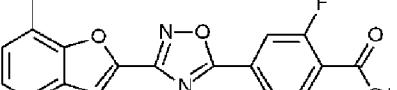
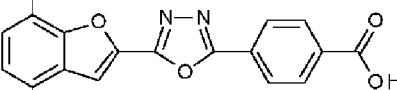
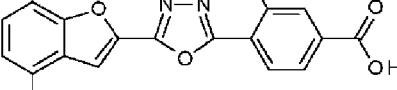
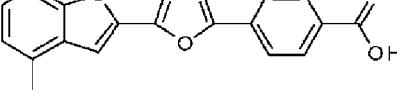
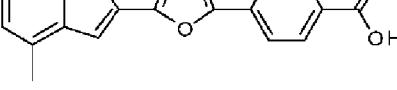
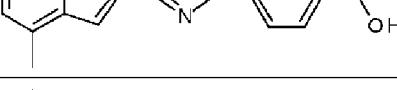
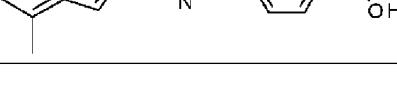
(continuación)

Código N.º	Síntesis N.º	Estructura
BHBA-011	15	
BHBA-012	18	
BHBA-013	17	
BHBA-014	16	
BHBA-015	11	
BHBA-016	13	
BHBA-017	12	
BHBA-018	14	
BHBA-019	19	

(continuación)

Código N.º	Síntesis N.º	Estructura
BHBA-020	20	
BHBA-021	21	
BHBA-022	22	
BHBA-023	24	
BHBA-024	26	
BHBA-025	27	
BHBA-026	25	
BHBA-027	23	
BHBA-028	28	
BHBA-029	29	

(continuación)

Código N.º	Síntesis N.º	Estructura
BHBA-030	33	
BHBA-031	32	
BHBA-032	31	
BHBA-033	30	
BHBA-034	34	
BHBA-035	35	
BHBA-036	37	
BHBA-037	36	
BHBA-038	38	
BHBA-039	41	

(continuación)

Código N.º	Síntesis N.º	Estructura
BHBA-040	40	
BHBA-041	39	
BHBA-042	42	
BHBA-043	43	
BHBA-044	44	
BHBA-045	45	

Combinaciones

5 Se aprecia que determinadas características de la invención, que son, por claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que son, por brevedad, descritas en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier combinación secundaria adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones relativas a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $-R^Y$ ,  $-R^{Q1}$ ,  $-R^{Q1A}$ ,  $-R^{Q1B}$ ,  $-R^{Q1C}$ ,  $-R^{Q2}$ ,  $-R^{Q2A}$ ,  $-R^{Q2B}$ ,  $-R^{Q2C}$ ,  $-R^{Q3}$ ,  $-R^{Q3X}$ ,  $-R^{Q3A}$ ,  $-R^{Q3B}$ ,  $-R^{Q3C}$ ,  $-R^{Q3D}$ ,  $-R^{Q3E}$ ,  $-R^{Q4}$ ,  $-R^{Q4X}$ ,  $-R^{Q4A}$ ,  $-R^{Q4B}$ ,  $-R^{Q4C}$ ,  $-R^{Q4D}$ ,  $-R^P$ ,  $-R^{P1}$ ,  $-R^{P2}$ ,  $-R^P$ ,  $-R^{PA}$ ,  $-R^{PB}$ ,  $-R^{PC}$ ,  $-R^{PD}$ ,  $-R^{PDD}$ ,  $-R^A$ ,  $-R^{AA}$ , etc.) se incluyen específicamente en la presente invención y se divultan en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se divulgasesen individual y explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones incluyan compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y someterse a ensayos de actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las 10 realizaciones que describen dichas variables también están específicamente abarcadas por la presente invención y se describen en el presente documento como si todas y cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos se divulgasesen individual y explícitamente en el presente documento.

15

Formas sustancialmente purificadas

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de BHBA, como se describen en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en forma sustancialmente libre de contaminantes.

25 En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente purificada con una pureza de al menos el 50 % en peso, por ejemplo, al menos el 60 % en peso, por ejemplo, al menos el 70 % en peso, por ejemplo, al menos el 80 % en peso, por ejemplo, al menos el 90 % en peso, por ejemplo, al menos el 95 % en peso, por ejemplo, al menos el 97 % en peso, por ejemplo, al menos el 98 % en peso, por ejemplo, al menos el 99 % en peso.

En una realización, el compuesto está en una forma sustancialmente libre de contaminantes en donde los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso.

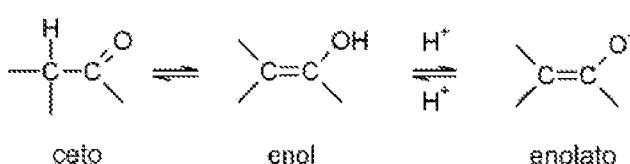
## Isómeros

- 10 Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas especiales, ópticas, enantioméricas, diasterioméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas, incluyendo, pero sin limitación, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t- y r-; formas endo y exo; R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas • y •; formas axiales y ecuatoriales; formas barco, silla, torsión, sobre, y media silla; y combinaciones de las mismas, citadas en lo sucesivo colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

15

Obsérvese que, excepto como se analiza a continuación para las formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros", como se usa en el presente documento, los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi,  $-\text{OCH}_3$ , no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . Del mismo modo, una referencia al orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, el metaclorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que pertenecen a esa clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso, sec-, y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautómeros: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, N-nitroso/hidroxiazo y nitro/aci-nitro.



Obsérvese que se incluyen específicamente en el término "isómero" los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ .

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto en particular incluye todas las formas isoméricas, incluyendo mezclas de los mismos.

40 Sales

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. En Berge *et al.* se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, págs. 1-19.

45 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo,  $-\text{COOH}$  puede ser  $-\text{COO}^-$ ), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes alcalinotérreos, tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  y otros cationes tales como  $\text{Al}^{3+}$ . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion de amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones de amonio sustituido (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ).  
50 Algunos ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

55 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo,  $-\text{NH}_2$  puede ser  $-\text{NH}_3^+$ ), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Algunos ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nítroso, fosfórico y fosforoso.

Algunos ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alfanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluqueptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, mágico, metanosulfónico, mágico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Algunos ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

5 10 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas salinas del mismo.

#### Hidratos y Solvatos

15 15 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede denominar convenientemente hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

20 20 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de solvato e hidrato del mismo.

#### Formas químicamente protegidas

25 25 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma químicamente protegida. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que se protegen uno o más grupos funcionales reactivos frente a reacciones químicas no deseables en condiciones específicas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para, de manera reversible, hacer que no sea reactivo un grupo funcional, que de otro modo sería reactivo, en condiciones específicas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos se encuentra en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como grupo enmascarado o de enmascaramiento o un grupo bloqueado o de bloqueo). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede eliminarse, por lo general en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene y P. Wuts; 4.ª Edición; John Wiley and Sons, 2006).

40 40 Se usa ampliamente y se conoce bien en síntesis orgánica una gran diversidad de dichos métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento". Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, siendo ambos reactivos en condiciones específicas, puede derivatizarse para hacer que uno de los grupos funcionales esté "protegido", y por lo tanto no sea reactivo, en las condiciones específicas; protegido de este modo, el compuesto puede usarse como un reactivo que tiene efectivamente solamente un grupo funcional reactivo. Despues de que se complete la reacción deseada (que implica al otro grupo funcional), puede "desprotegerse" el grupo protegido para volver a su funcionalidad original.

45 45 Por ejemplo, puede protegerse un grupo amina, por ejemplo, en forma de una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxi amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz); en forma de una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Bpoc), en forma de una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), en forma de una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), en forma de una 2-trimethylsilyltiloxi amida (-NH-Teoc), en forma de una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), en forma de una aliloxi amida (-NH-Alloc), en forma de una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como radical nitróxido (>N-O<sup>•</sup>).

55 55 Por ejemplo, puede protegerse un grupo de ácido carboxílico como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butílico); un éster de haloalquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de trihaloalquilo C<sub>1-7</sub>); un éster de tri-alquilsilil C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; o un éster de aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster bencílico; un éster nitrobencílico); o en forma de una amida, por ejemplo, en forma de una metil amida.

#### Profármacos

60 60 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), proporciona el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar una manipulación, una administración o propiedades metabólicas ventajosas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lável fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ( $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ) se escinde para proporcionar el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ( $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ) en el compuesto precursor, con, cuando proceda, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto precursor, seguido de desprotección, en caso necesario.

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo o un compuesto que, tras su reacción química adicional, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEP, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

#### Síntesis químicas

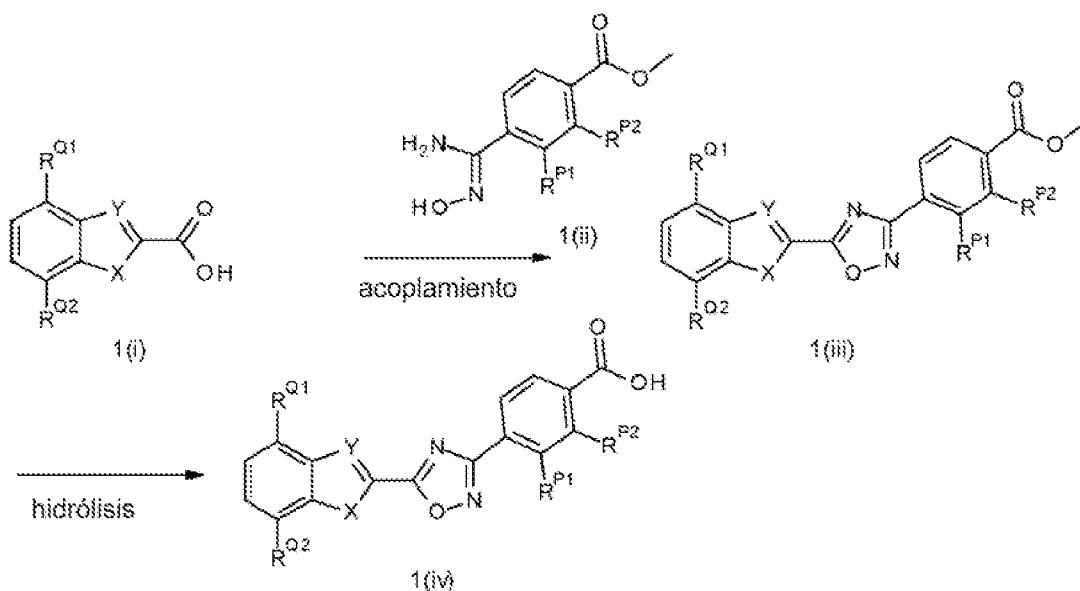
En el presente documento se describen varios métodos para la síntesis química de compuestos de la presente invención. Estos y/u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.

En un enfoque, determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente por formación de oxadiazol usando un para-hidroxicarbamimidoilbenzoato y un compuesto de ácido carboxílico convenientemente sustituido. La desprotección posterior proporciona el compuesto de ácido benzoico correspondiente.

Por ejemplo, la unión de un ácido carboxílico convenientemente sustituido, por ejemplo, 1(i), con un compuesto de para-hidroxicarbamimidoilbenzoato convenientemente sustituido, por ejemplo, 1(ii), proporciona el oxadiazol correspondiente, por ejemplo, 1(iii). La formación de oxadiazol puede realizarse usando una diversidad de condiciones, por ejemplo, a reflujo, en condiciones de deshidratación, por ejemplo, usando aparatos Dean-Stark o Soxhlet, usando un ácido o un anhídrido o un agente de acoplamiento, por ejemplo, cloruro de tionilo, T3P, CDI o EDC, en las condiciones habituales. La hidrólisis del resto benzoato en las condiciones habituales proporciona el ácido benzoico correspondiente, por ejemplo, 1(iv).

Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

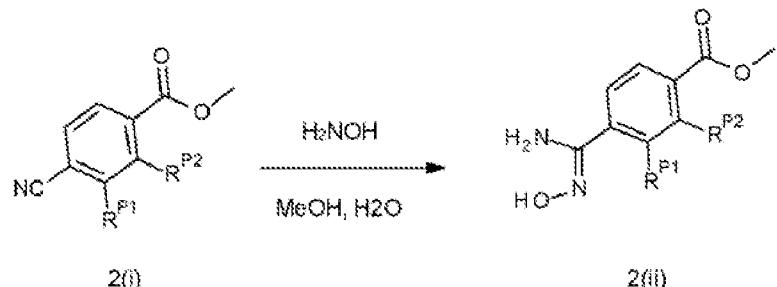
Esquema 1



Pueden prepararse compuestos de amidoxima adecuados, por ejemplo, mediante la adición de hidroxilamina a un para-ciano-benzoato convenientemente sustituido, por ejemplo, 2(i), en metanol y agua para proporcionar el para-hidroxicarbamimidoilbenzoato correspondiente, por ejemplo, 2(ii).

Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

### Esquema 2

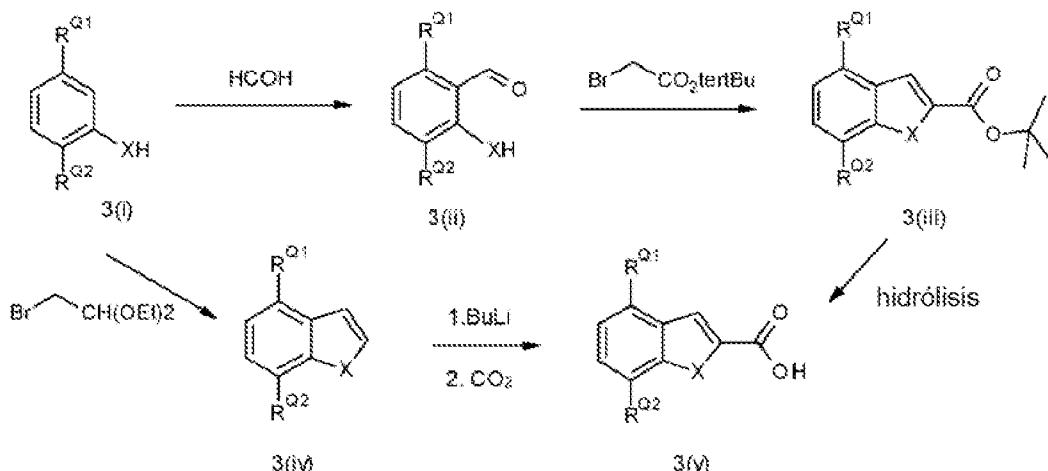


5 Pueden prepararse compuestos de ácido carboxílico convenientemente sustituidos, por ejemplo, 3(v), por ejemplo, haciendo reaccionar un  $\alpha$ -haloéster con un salicilaldehído ( $X=O$ ) o tiosalicilaldehído ( $X=S$ ) convenientemente sustituido, por ejemplo, 3(ii). La hidrólisis del éster, por ejemplo, 3(iii), proporciona el ácido carboxílico, por ejemplo, 3(v). El salicilaldehído puede obtenerse por formilación de un fenol o tiofenol convenientemente sustituido con ácido fórmico en condiciones convencionales.

Como alternativa, el fenol ( $X=O$ ) o tiofenol ( $X=S$ ) convenientemente sustituido puede hacerse reaccionar con un  $\bullet$ -haloaldehido protegido para proporcionar el benzofurano o benzotiofeno correspondiente, por ejemplo, 3(iv). La orto-litación y la inactivación con dióxido de carbono proporcionan el compuesto de ácido carboxílico, por ejemplo, 3(v).

En el siguiente esquema se ilustra un ejemplo de cada método.

### Esquema 3



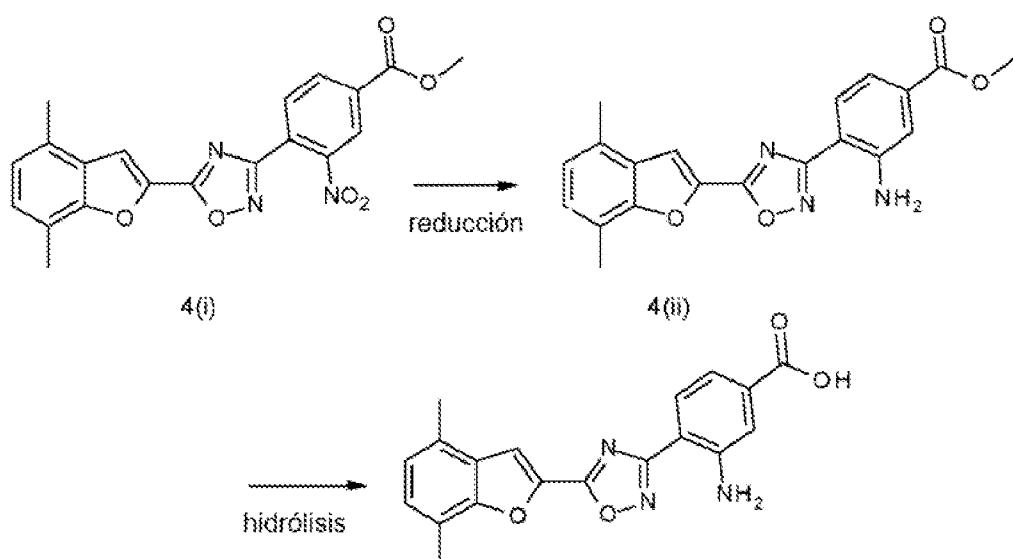
15 En otro enfoque, determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente por reducción de un grupo arilnitro. La anilina resultante puede funcionalizarse adicionalmente por diazotización y desplazamiento, o el resto benzotriptóxido puede hidrolizarse para obtener el ácido benzóico correspondiente.

20 Por ejemplo, la reducción de un compuesto arilnitro convenientemente sustituido y protegido, por ejemplo, 4(i), con cloruro de estaño (II) proporciona una anilina, por ejemplo, 4(ii). Esto después se hace reaccionar adicionalmente, para eliminar los grupos protectores, por ejemplo, la hidrólisis del éster proporciona un compuesto de ácido carboxílico, por ejemplo, 4(iii), o el compuesto de anilina, por ejemplo, 4(ii), experimenta diazotización para formar la sal de diazonio que puede desplazarse para proporcionar un haluro de arilo. La hidrólisis del resto benzoato en las condiciones habituales proporciona el ácido benzoico correspondiente, por ejemplo, 4(v).

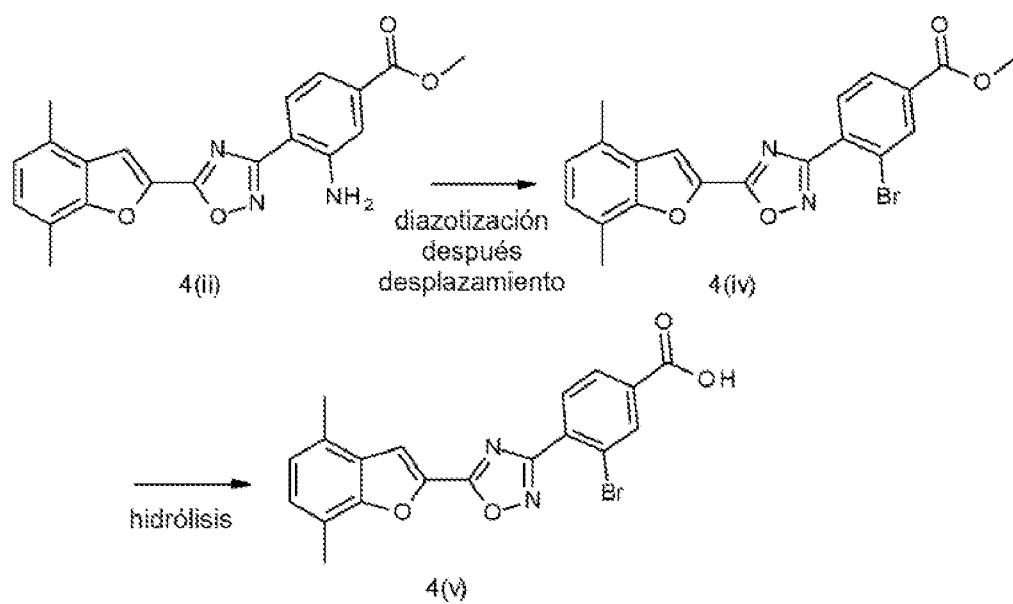
25

En los siguientes esquemas se ilustra un ejemplo de cada método.

Esquema 4a

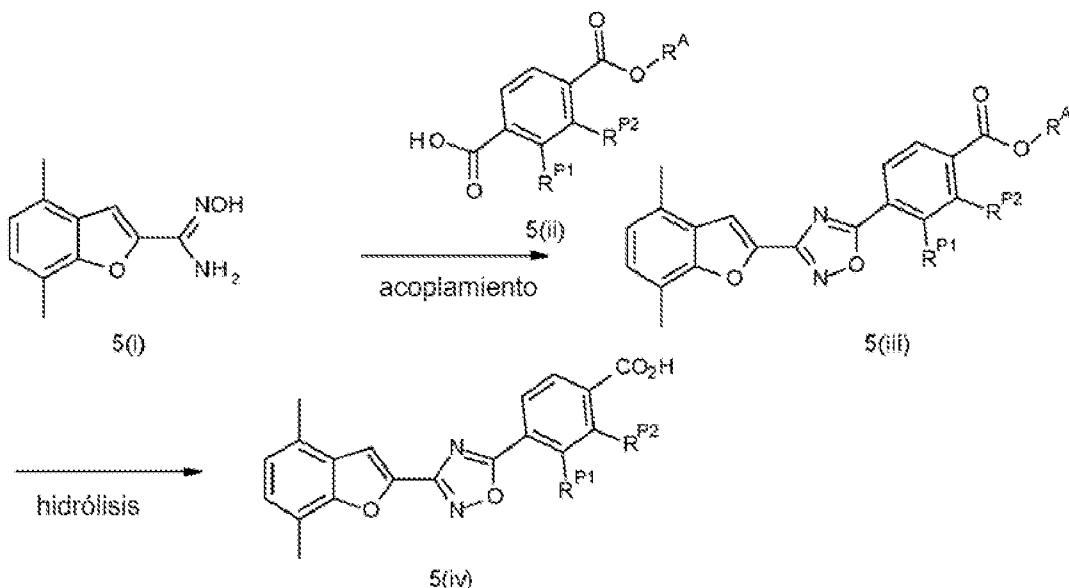


Esquema 4b



- 5 En otro enfoque, determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente por formación de oxadiazol usando un compuesto de ácido dibenzoico mono-protégido convenientemente sustituido y un compuesto de para-hidroxicarbamidoilo convenientemente sustituido.
- 10 Por ejemplo, la unión de un compuesto de hidroxicarbamidoilo convenientemente sustituido, por ejemplo, 5(i), con el ácido carboxílico de un compuesto de para-hidroxicarbonilbenzoato convenientemente sustituido, por ejemplo, 5(ii), proporciona el oxadiazol correspondiente, por ejemplo, 5(iii). La formación de oxadiazol puede realizarse usando una diversidad de condiciones, como se ha descrito anteriormente. La hidrólisis del resto benzoato en las condiciones habituales proporciona el ácido benzoico correspondiente, por ejemplo, 5(iv).
- 15 Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 5

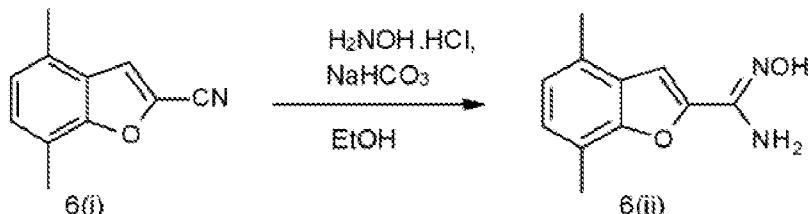


Pueden prepararse compuestos de amidoxima adecuados, por ejemplo, 6(ii), por ejemplo, mediante la adición de hidroxilamina a un nitrilo convenientemente sustituido, por ejemplo, 6(i).

5

Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 6



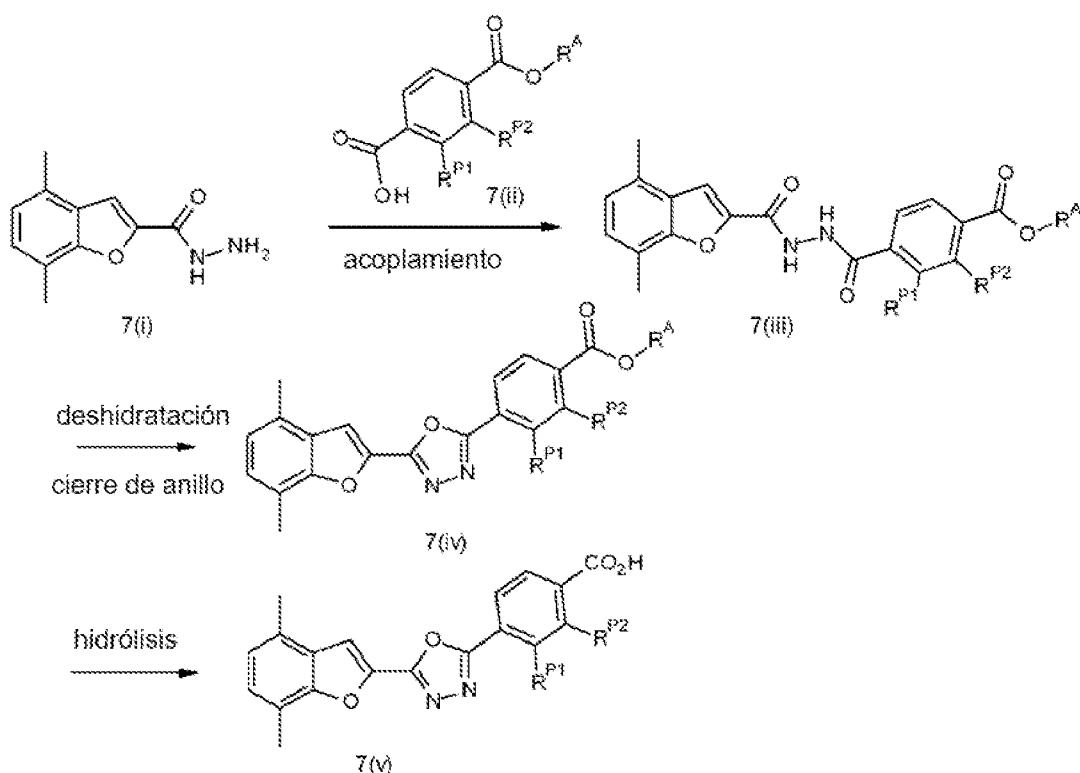
10 En otro enfoque, determinados compuestos de la invención pueden prepararse por formación de oxadiazol usando un compuesto de hidrazida convenientemente sustituido y un compuesto de hidroxicarbonilbenzoato convenientemente sustituido, seguido de hidrólisis de ésteres.

15 Por ejemplo, un para-hidroxicarbonilbenzoato convenientemente sustituido, por ejemplo, 7(ii), puede acoplarse a un compuesto de hidrazida convenientemente sustituido, por ejemplo, 7(i), en condiciones convencionales de formación de amidas usando un agente de acoplamiento, por ejemplo, T3P, CDI, EDC o HOBt. La deshidratación y el cierre del anillo pueden conseguirse usando una diversidad de condiciones, por ejemplo, usando aparatos Dean-Stark o Soxhlet o un reactivo deshidratante, por ejemplo, cloruro de fosforilo. La hidrólisis del resto benzoato en las condiciones habituales proporciona el ácido benzoico correspondiente, por ejemplo, 7(v).

20

Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 7



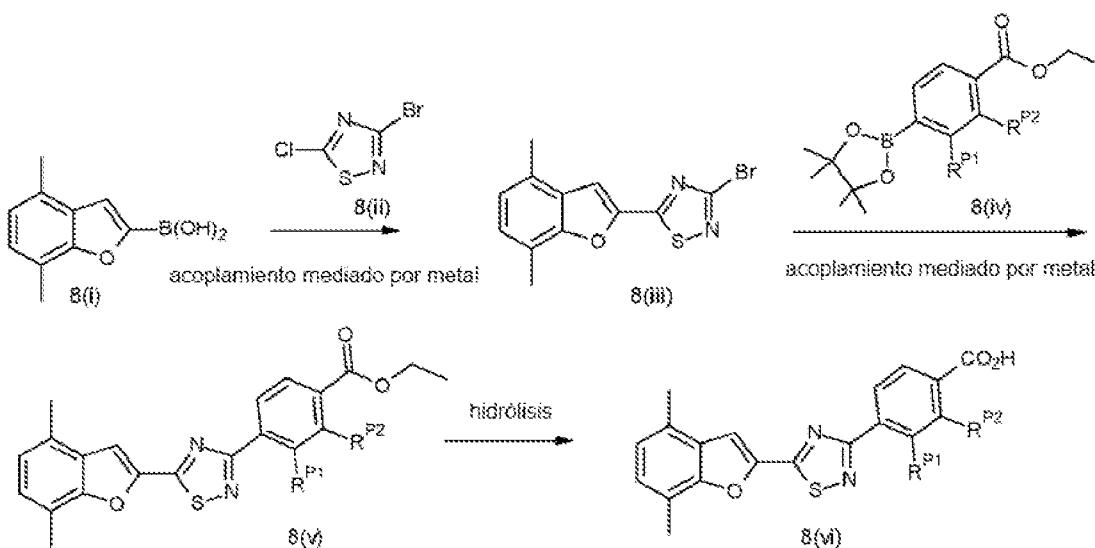
En otro enfoque, determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente usando una secuencia de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas mediadas por metales, por ejemplo, reacciones de Suzuki, reacciones de Stille, reacciones de Kumada, etc., para acoplar anillos convenientemente sustituidos y convenientemente protegidos.

Por ejemplo, un ácido borónico convenientemente sustituido, por ejemplo, 8(i), experimenta un acoplamiento regio/quimioselectivo mediado por metal con dihalotiadiazol, por ejemplo, 8(ii), para proporcionar bromuro, por ejemplo, 8(iii), que después experimenta una segunda reacción de acoplamiento mediada por metal con un ácido borónico o boronato convenientemente sustituido y convenientemente protegido, por ejemplo, 8(iv). La hidrólisis del resto benzoato en las condiciones habituales proporciona el ácido benzoico correspondiente, por ejemplo, 8(vi).

Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

15

Esquema 8

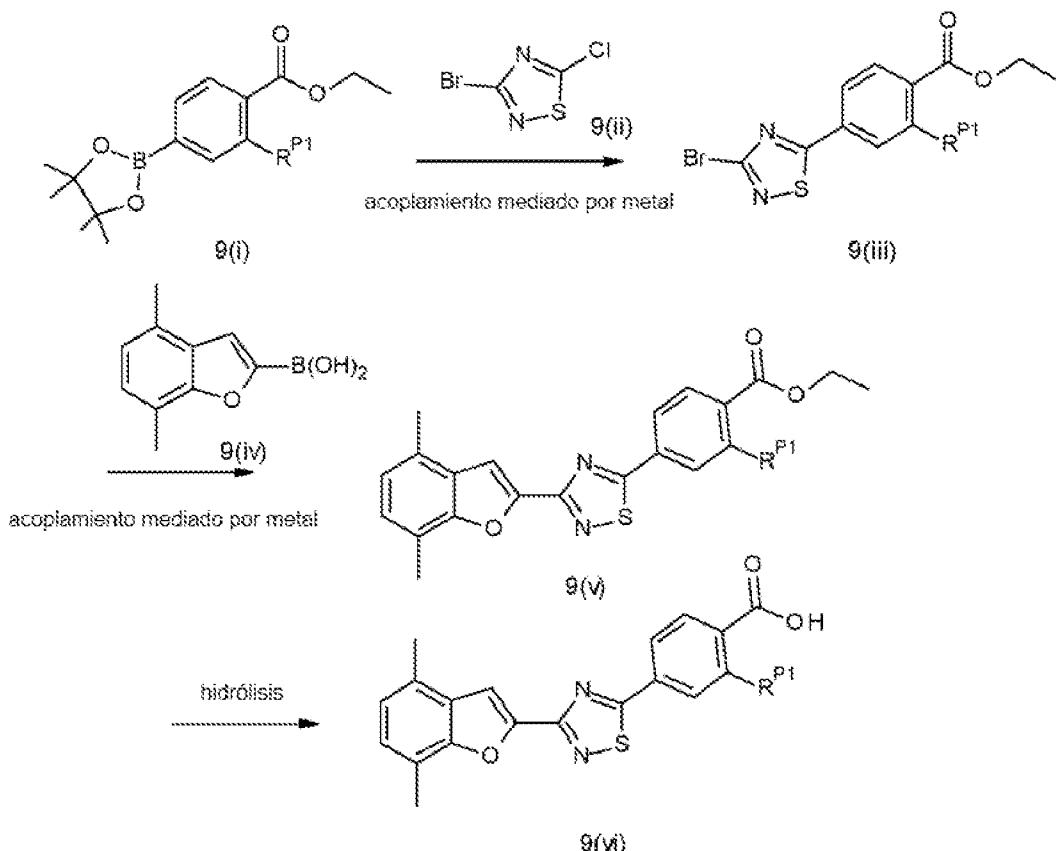


En otro enfoque, determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente usando una secuencia diferente de reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales, por ejemplo, reacciones de Suzuki, reacciones de Stille, reacciones de Kumada, etc., para acoplar anillos convenientemente sustituidos y convenientemente protegidos.

5

Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 9



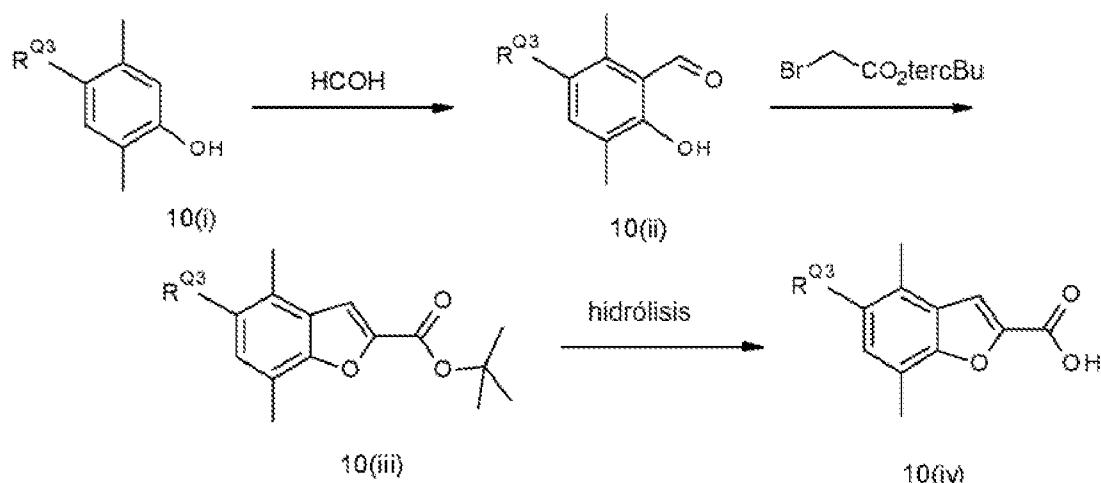
10

Pueden prepararse compuestos de ácido carboxílico convenientemente sustituidos, por ejemplo, 10(iv), 11(iv), por ejemplo, haciendo reaccionar un  $\alpha$ -haloéster con un salicilaldehído convenientemente sustituido, por ejemplo, 10(ii), 11(ii). La hidrólisis del éster, por ejemplo, 10(iii), 11(iii), proporciona el ácido carboxílico, por ejemplo, 10(iv), 11(iv). El salicilaldehído puede obtenerse por formilación de un fenol convenientemente sustituido con ácido fórmico en condiciones convencionales.

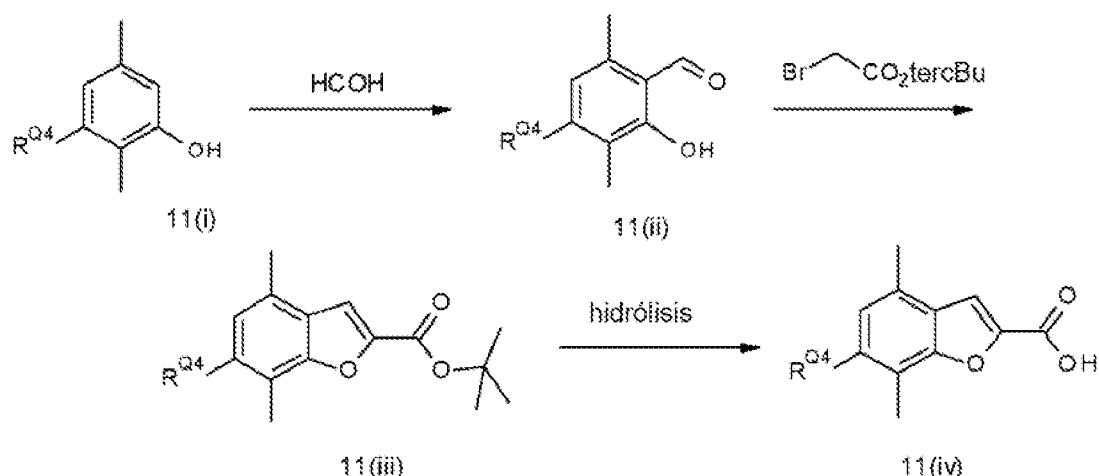
15

Se ilustran ejemplos de dichos métodos en los siguientes esquemas.

Esquema 10



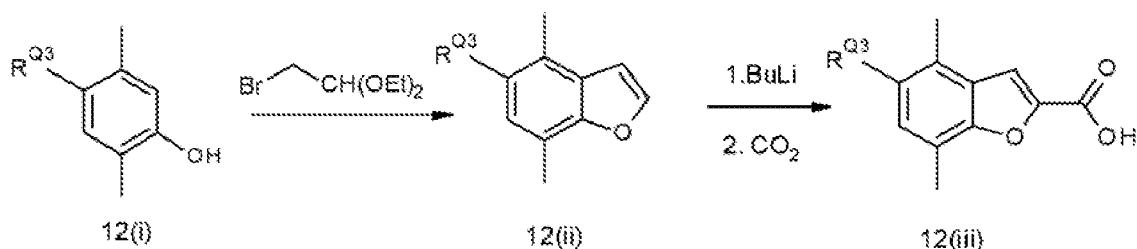
Esquema 11



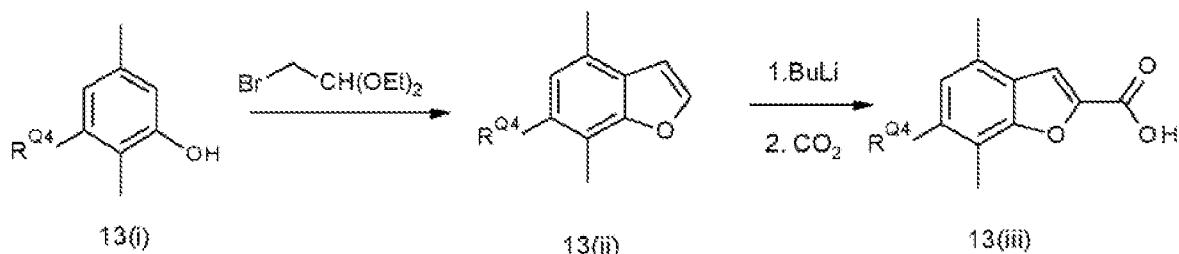
- 5 Como alternativa, el fenol convenientemente sustituido puede hacerse reaccionar con un  $\alpha$ -haloaldehído protegido para proporcionar el benzofuran correspondiente, por ejemplo, 12 (ii), 13(ii). La orto-litación y la inactivación con dióxido de carbono proporcionan el compuesto de ácido carboxílico, por ejemplo, 12(iii), 13(iii).

Se ilustran ejemplos de dichos métodos en los siguientes esquemas.

Esquema 12



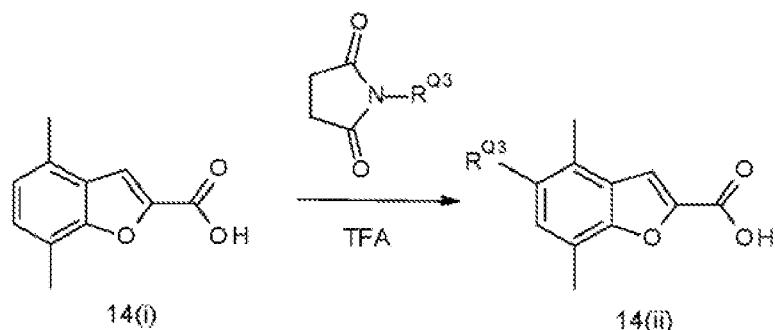
Esquema 13



5 Pueden prepararse determinados compuestos de ácido carboxílico 5-halo sustituido, por ejemplo, 14(ii), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de ácido carboxílico sin sustituir, por ejemplo, 14(i), con un agente de halogenación, por ejemplo, una halo-succinamida en ácido (TFA).

Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 14



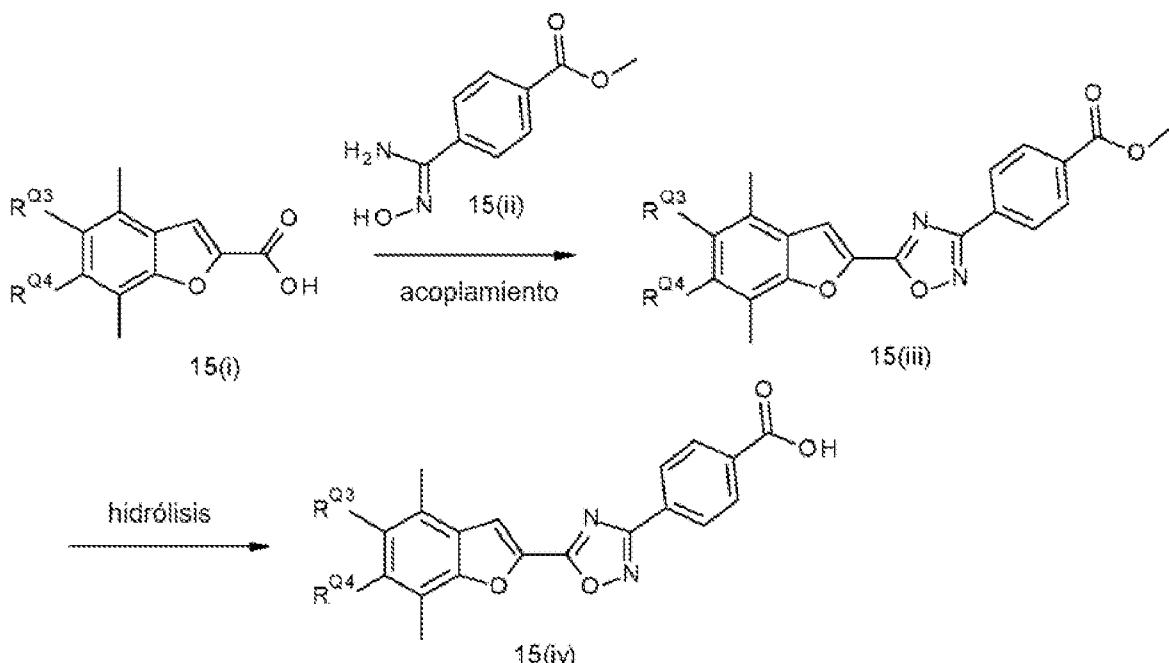
10 Determinados compuestos 5,6-disustituidos pueden prepararse convenientemente por formación de oxadiazol usando un para-hidroxicarbamimidoilbenzoato y un compuesto de ácido carboxílico convenientemente sustituido. La desprotección posterior proporciona el compuesto de ácido benzoico correspondiente.

15 Por ejemplo, la unión de un ácido carboxílico convenientemente sustituido, por ejemplo, 15(i), con el compuesto de para-hidroxicarbamimidoilbenzoato, por ejemplo, 15(ii), proporciona el oxadiazol correspondiente, por ejemplo, 15(iii). La formación de oxadiazol puede realizarse usando una diversidad de condiciones, por ejemplo, a refluxo, en condiciones de deshidratación, por ejemplo, usando aparatos Dean-Stark o Soxhlet, usando un ácido o un anhídrido o un agente de acoplamiento, por ejemplo, cloruro de tionilo, T3P, CDI o EDC, en las condiciones habituales. La hidrólisis del resto benzoato en las condiciones habituales proporciona el ácido benzoico correspondiente, por ejemplo, 15(iv).

20

Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 15

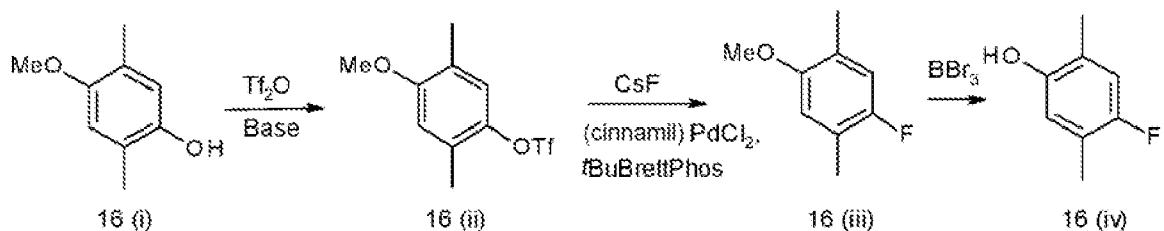


En el mercado existe una amplia gama de 2,5-dimetilfenoles 3 y 4-sustituidos. Pueden obtenerse otros 2,5-dimetilfenoles 3 y 4-sustituidos, adecuados para su uso en los métodos descritos en el presente documento, por ejemplo, usando métodos que se describen a continuación.

5 Pueden prepararse compuestos de triflato sustituidos, por ejemplo, 16(ii), por ejemplo, haciendo reaccionar los fenoles, por ejemplo, 16(i), con anhídrido trifílico en presencia de una base, por ejemplo, piridina o trietilamina. Véase, por ejemplo, Ritter, 1993. Los fluoruros de arilo, por ejemplo, 16(iii), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los triflatos, por ejemplo, 16(ii), con fluoruro de cesio en presencia del catalizador de paladio  $[(\text{cinamil})\text{PdCl}_2]$  y ligando tBuBrettPhos. Véase, por ejemplo, Watson *et al.*, 2009. Los fenoles, por ejemplo, 16(iv), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los metil éteres, por ejemplo, 16(iii), con tribromuro de boro. Véase, por ejemplo, McOmie *et al.*, 1968.

10 15 Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

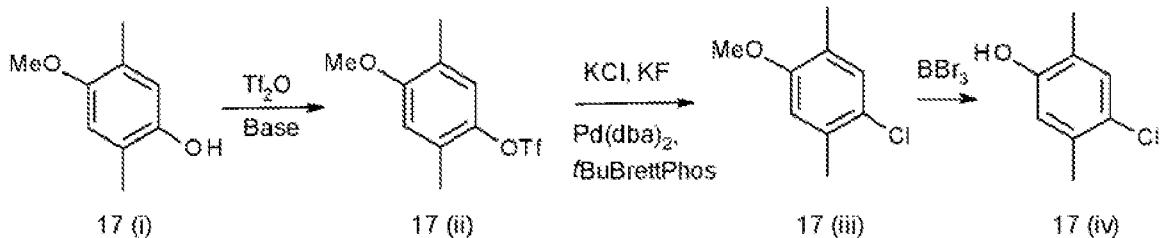
Esquema 16



20 Del mismo modo, los cloruros de arilo, por ejemplo, 17(iii), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los triflatos, por ejemplo, 17(ii), con cloruro de potasio en presencia del catalizador de paladio  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , ligando tBuBrettPhos y fluoruro de potasio. Véase, por ejemplo, Pan *et al.*, 2011. Los fenoles, por ejemplo, 17(iv), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los metil éteres, por ejemplo, 17(iii), con tribromuro de boro. Véase, por ejemplo, McOmie *et al.*, 1968.

25 Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

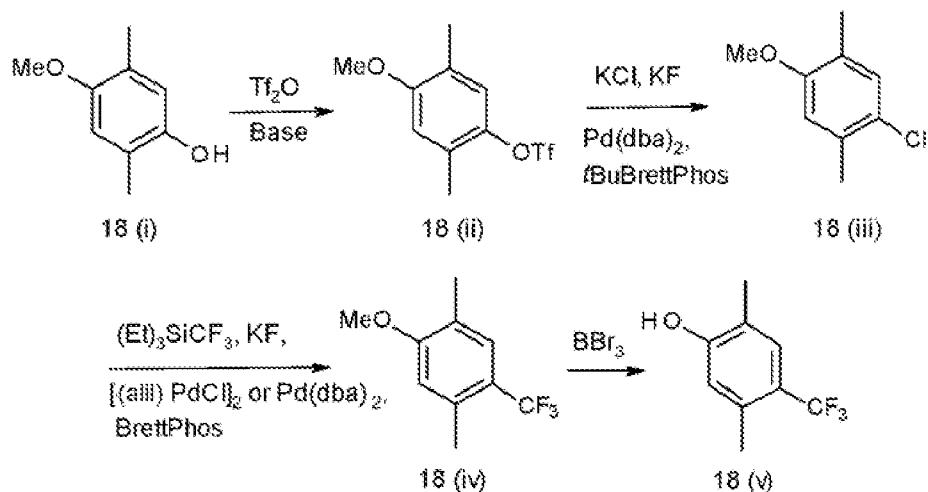
Esquema 17



5 Del mismo modo, los compuestos de trifluorometilo, por ejemplo, 18(iv), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los cloruros de arilo, por ejemplo, 18(iii), con trietilsilil  $\text{CF}_3$  en presencia del catalizador de paladio  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  o  $[(\text{alil})\text{PdCl}]_2$ , con ligando *BrettPhos* y fluoruro de potasio. Véase, por ejemplo, Cho *et al.*, 2010. Los fenoles, por ejemplo, 18(v), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los metil éteres, por ejemplo, 18(iv), con tribromuro de boro. Véase, por ejemplo, McOmie *et al.*, 1968.

10 Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

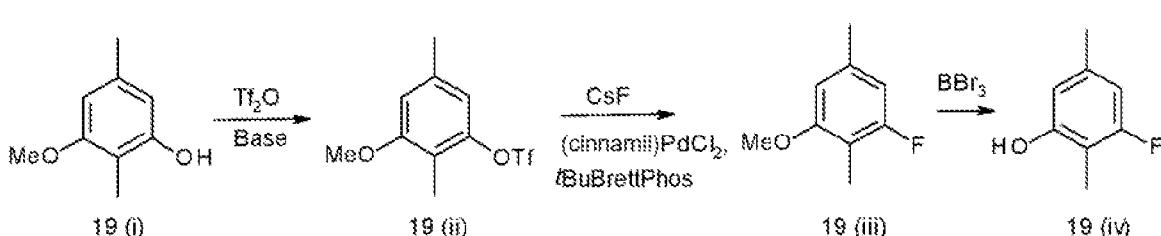
Esquema 18



15 Del mismo modo, pueden prepararse compuestos de trifluorometilo sustituidos, por ejemplo, 19(ii), por ejemplo, haciendo reaccionar los fenoles, por ejemplo, 19(i), con anhídrido trifluórico en presencia de una base, por ejemplo, piridina o trietilamina. Véase, por ejemplo, Ritter, 1993. Los fluoruros de arilo, por ejemplo, 19(iii), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los trifluoratos, por ejemplo, 19(ii), con fluoruro de cesio en presencia del catalizador de paladio  $[(\text{cinamil})\text{PdCl}]_2$  y ligando *tBuBrettPhos*. Véase, por ejemplo, Watson *et al.*, 2009. Los fenoles, por ejemplo, 19(iv), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los metil éteres, por ejemplo, 16(iii), con tribromuro de boro. Véase, por ejemplo, McOmie *et al.*, 1968.

20 Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 19

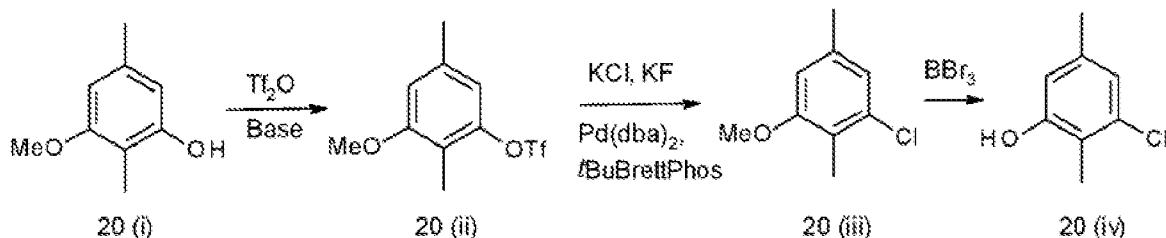


25 Del mismo modo, los cloruros de arilo, por ejemplo, 20(iii), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los trifluoratos, por ejemplo, 20(ii), con cloruro de potasio en presencia del catalizador de paladio  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , ligando

tBuBrettPhos y fluoruro de potasio. Véase, por ejemplo, Pan *et al.*, 2011. Los fenoles, por ejemplo, 20(iv), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los metil éteres, por ejemplo, 20(iii), con tribromuro de boro. Véase, por ejemplo, McOmie *et al.*, 1968.

- 5 Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

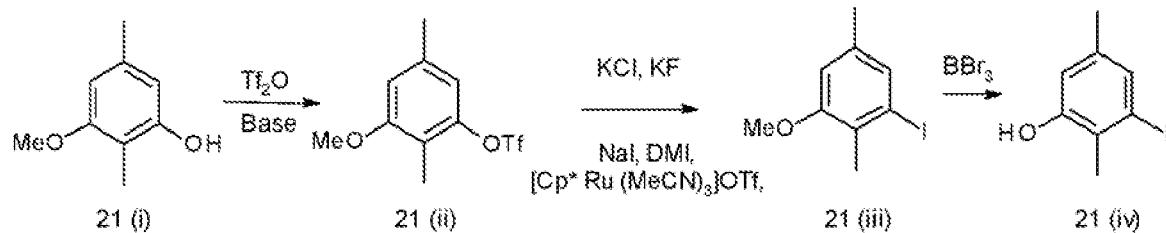
Esquema 20



- 10 Del mismo modo, los yoduros de arilo, por ejemplo, 21 (iii), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los triflatos, por ejemplo, 21(ii), con yoduro de sodio en presencia del catalizador de ruténio  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{OTf}$  y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI). Véase, por ejemplo, Imazaki *et al.*, 2012. Los fenoles, por ejemplo, 21(iv), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los metil éteres, por ejemplo, 21(iii), con tribromuro de boro. Véase, por ejemplo, McOmie *et al.*, 1968.

- 15 Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

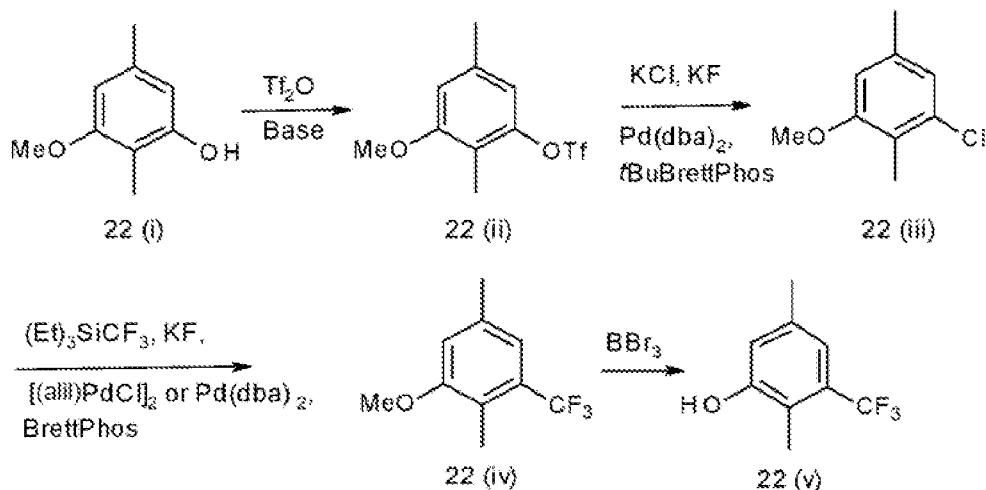
Esquema 21



- 20 Del mismo modo, los compuestos de trifluorometilo, por ejemplo, 22(iv), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los cloruros de arilo, por ejemplo, 22(iii), con trietilsilil  $\text{CF}_3$  en presencia del catalizador de paladio  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  o  $[(\text{alil})\text{PdCl}]_2$ , con ligando BrettPhos y fluoruro de potasio. Véase, por ejemplo, Cho *et al.*, 2010. Los fenoles, por ejemplo, 22(v), pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los metil éteres, por ejemplo, 22(iv), con tribromuro de boro. Véase, por ejemplo, McOmie *et al.*, 1968.

- 25 Un ejemplo de un método de este tipo se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 22

Composiciones

5 Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la mezcla de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos

15 Los compuestos descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y afecciones que mejoran con la activación (selectiva) de  $\text{RAR}^\bullet$  (por ejemplo,  $\text{RAR}^\bullet 2$ ), tales como, por ejemplo, lesiones neurológicas tales como lesiones de la médula espinal.

Uso en métodos de activación del receptor • de ácido retinoico ( $\text{RAR}^\bullet$ )

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de activación del receptor • del ácido retinoico ( $\text{RAR}^\bullet$ ) (por ejemplo,  $\text{RAR}^\bullet 2$ ), *in vitro*, que comprende poner en contacto  $\text{RAR}^\bullet$  (por ejemplo,  $\text{RAR}^\bullet 2$ ) con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de activación *selectiva* del receptor • del ácido retinoico ( $\text{RAR}^\bullet$ ) (por ejemplo,  $\text{RAR}^\bullet 2$ ) (por ejemplo, con respecto a  $\text{RAR}^\bullet$  y/o  $\text{RAR}^\bullet$ ), *in vitro*, que comprende poner en contacto  $\text{RAR}^\bullet$  (por ejemplo,  $\text{RAR}^\bullet 2$ ) con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de activación del receptor • del ácido retinoico ( $\text{RAR}^\bullet$ ) (por ejemplo,  $\text{RAR}^\bullet 2$ ), en una célula neuronal, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de activación *selectiva* del receptor • del ácido retinoico ( $\text{RAR}^\bullet$ ) (por ejemplo,  $\text{RAR}^\bullet 2$ ) (por ejemplo, con respecto a  $\text{RAR}^\bullet$  y/o  $\text{RAR}^\bullet$ ) en una célula neuronal, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

40 En una realización, el compuesto de BHBA se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

Se describen y/o se conocen en la técnica ensayos adecuados para determinar la activación de  $\text{RAR}^\bullet$  (por ejemplo, la activación de  $\text{RAR}^\bullet 2$ ) en el presente documento.

Uso en métodos para provocar o promover el desarrollo de neuritas, etc.

Los compuestos de BHBA descritos en el presente documento son útiles para provocar o promover el desarrollo de neuritas, el crecimiento de neuritas y/o la regeneración de neuritas.

5 El término "neurita", como se usa en el presente documento, se refiere a una proyección desde el cuerpo celular de una neurona, e incluye, por ejemplo, axones y dendritas.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para provocar o promover el desarrollo de neuritas, el crecimiento de neuritas y/o la regeneración de neuritas, que comprende poner en contacto una neurona, *in vitro*, con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para provocar o promover el desarrollo de neuritas, que comprende poner en contacto una neurona, *in vitro*, con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para provocar o promover el crecimiento de neuritas, que comprende poner en contacto una neurona, *in vitro*, con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para provocar o promover la regeneración de neuritas, que comprende poner en contacto una neurona, *in vitro*, con una cantidad eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento.

En una realización, el compuesto de BHBA se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

25 En el presente documento se describen y/o se conocen en la técnica ensayos adecuados para determinar o medir el desarrollo de neuritas, el crecimiento de neuritas y la regeneración de neuritas.

#### Uso en métodos de terapia

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

#### Uso en la fabricación de medicamentos

35 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

40 En una realización, el medicamento comprende el compuesto de BHBA.

#### Métodos de tratamiento

45 En el presente documento también se describe un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

#### Afecciones tratadas - Afecciones mediadas por RAR•

50 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por RAR• (por ejemplo, RAR• 2).

#### Afecciones tratadas - Afecciones mejoradas por la activación de RAR•

55 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: una enfermedad o afección que mejora con la activación de RAR• (por ejemplo, RAR• 2).

60 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: una enfermedad o afección que mejora mediante la activación selectiva de RAR• (por ejemplo, RAR• 2) (por ejemplo, con respecto a RAR• y/o RAR•).

#### Afecciones tratadas - Lesiones neurológicas

65 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de una lesión neurológica.

- La expresión "lesión neurológica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier lesión o daño del sistema nervioso, incluyendo, por ejemplo, lesión o daño del sistema nervioso que se induce mecánicamente (por ejemplo, provocada por un traumatismo); se induce químicamente (por ejemplo, provocada por una neurotoxina; o mediante una pauta de tratamiento que tiene un efecto inmunosupresor, ya sea por diseño o como efecto secundario); o relacionada con enfermedades (por ejemplo, provocadas por una infección microbiana, bacteriana, fúngica o vírica; por un trastorno neurodegenerativo; o por cualquier otro trastorno relacionado con el tejido nervioso).
- 5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión del sistema nervioso central (SNC).
- 10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión del sistema nervioso periférico (SNP).
- La expresión "sistema nervioso central" (SNC), como se usa en el presente documento, se refiere al cerebro y la médula espinal. La expresión "sistema nervioso periférico" (SNP), como se usa en el presente documento, se refiere a las neuronas, nervios y ganglios fuera del cerebro y la médula espinal. La expresión "sistema nervioso", como se usa en el presente documento, se refiere tanto al SNC como al SNP.
- 15 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión nerviosa.
- 20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión nerviosa del SNP.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión nerviosa del SNC.
- 25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión de la médula espinal.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión de la médula espinal provocada por un traumatismo.
- 30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión del nervio óptico provocada por el glaucoma.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía.
- 35 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía del SNP.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía del SNC.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía de la médula espinal.
- 40 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neuropatía del nervio óptico.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neuropatía diabética (es decir, la neuropatía asociada a la diabetes mellitus).
- 45 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neuropatía del SIDA (es decir, la neuropatía asociada al SIDA).
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neuropatía leprótica (es decir, la neuropatía asociada a la lepra).
- 50 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neuropatía periférica (por ejemplo, polineuropatía, mononeuropatía, mononeuritis múltiple o neuropatía autonómica).
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.
- 55 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno cognitivo, deterioro de la memoria, déficit de memoria, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer en fase inicial, enfermedad de Alzheimer en fase intermedia, enfermedad de Alzheimer en fase avanzada, deterioro cognitivo o deterioro cognitivo leve.
- 60 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la enfermedad de Huntington.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 65 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la motoneurona.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la parálisis localizada.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la parálisis de Bell.

5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la impotencia de base neural.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la impotencia de base neural provocada por un traumatismo nervioso después de una prostatectomía radical.

10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la parálisis, por ejemplo, monoplejia, tetraplejia o paraplejia.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno neurológico provocado por una lesión neurológica.

15 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno neurológico provocado por una neuropatía, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una lesión neurológica provocada por una neuropatía, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

20 Tratamiento

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de una afección, se refiere en general al tratamiento y la terapia, ya sea de un ser humano o de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción de la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, alivio de los síntomas de la afección, mejora de la afección y curación de la afección. Además, se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que aún no han desarrollado la afección, pero que están en riesgo de desarrollar la afección, se incluye en el término "tratamiento" (es decir, el tratamiento de una enfermedad incluye la reducción del riesgo de esa afección).

30 Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis de la parálisis localizada, reducir el riesgo de parálisis localizada, aliviar los síntomas de la parálisis localizada, etc.

35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma farmacéutica que comprende un compuesto, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra en conformidad con una pauta de tratamiento deseada.

Terapias de combinación

40 El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias combinados, en las que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden utilizarse en terapias combinadas, por ejemplo, junto con otros agentes. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; terapia fotodinámica; genoterapia; y dietas controladas).

45 Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar el tratamiento con un compuesto como se describe en el presente documento con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes o terapias, por ejemplo, que tratan una lesión neurológica.

50 También se describe en el presente documento un compuesto como se describe en el presente documento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe a continuación.

55 La combinación particular sería a criterio del médico que seleccionaría dosisificaciones usando su conocimiento general común y pautas de dosificación conocidas por un facultativo experto.

60 Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más uno o más agentes adicionales) pueden administrarse simultánea o secuencialmente, y pueden administrarse en pautas de dosis que varían de forma individual, y a través de vías distintas. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes pueden administrarse a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, separados 1, 2, 3, 4 o más horas, o incluso, cuando sea necesario, separados por períodos más largos), siendo la pauta posológica precisa proporcional a las propiedades del agente o agentes terapéuticos.

65 Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más uno o más de otros agentes) pueden formularse juntos en una forma farmacéutica única o, como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Otros usos

- 5 Los compuestos de BHBA descritos en el presente documento también pueden usarse como aditivos de cultivo celular para activar RAR• (por ejemplo, RAR• 2), por ejemplo, para provocar o promover el desarrollo de neuritas, el crecimiento de neuritas y/o la regeneración de neuritas.
- 10 También pueden usarse compuestos de BHBA descritos en el presente documento, por ejemplo, como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un hospedador candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.
- 15 Los compuestos de BHBA descritos en el presente documento también pueden utilizarse como patrón, por ejemplo, en un ensayo, para identificar otros compuestos, otros agonistas de RAR• (por ejemplo, RAR• 2), etc.

15 Kits

- 20 En el presente documento también se describe un kit que comprende (a) un compuesto de BHBA como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de BHBA como se describe en el presente documento, por ejemplo, proporcionado preferentemente en un recipiente adecuado y/o con un embalaje adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o la composición.

- 25 Las instrucciones escritas también pueden incluir un listado de indicaciones para las cuales el principio activo es un tratamiento adecuado.

Vías de administración

- 30 El compuesto de BHBA o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de BHBA puede administrarse a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, ya sea por vía sistémica/periférica o por vía tópica (es decir, en el sitio de la acción deseada).

- 35 Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, la oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, por un parche, escayola, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, por un parche, escayola, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverización nasal); ocular (por ejemplo, mediante un colirio); pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o insuflación utilizando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante un supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante un óvulo vaginal); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un 40 depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular.

El sujeto/paciente

- 45 El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), ave (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o simio superior), un mono (por ejemplo, mono tití, babuino), un simio superior (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

- 50 Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

55 Formulaciones

- 60 Aunque es posible que el compuesto de BHBA se administre solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprenda al menos un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, portadores, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

- 65 Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se ha definido

- anteriormente, y métodos de fabricación de una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto de BHBA, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, portadores, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.
- La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingrediente, materiales, composiciones, formas farmacéuticas, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un ser humano), sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. Cada portador, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.
- Pueden encontrarse portadores, diluyentes, excipientes, etc. en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5.<sup>a</sup> edición, 2005.
- Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el compuesto con portadores (por ejemplo, portadores líquidos, portador sólido finamente dividido, etc.) y, después, conformando el producto, si es necesario.
- La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; inmediata, retardarse, programada o sostenida; o una combinación de las mismas.
- Las formulaciones pueden estar convenientemente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuoso, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuoso, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, colutorios, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas masticables, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), obleas, píldoras, ampollas, inyecciones en embolada, suppositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizaciones, nebulizaciones o aerosoles.
- Las formulaciones pueden proporcionarse adecuadamente como un parche, esparadrapo, venda, apósito o similar que está impregnado con uno o más compuestos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, potenciadores de la penetración, permeación y absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse adecuadamente en forma de un reservorio o depósito.
- El compuesto puede disolverse en, suspenderse en o mezclarse con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otra micropartícula que esté diseñada para dirigir el compuesto, por ejemplo, a componentes sanguíneos o uno o más órganos.
- Las formulaciones adecuadas para la administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuoso, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuoso, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, obleas, píldoras, ampollas, inyecciones en embolada.
- Las formulaciones adecuadas para la administración bucal incluyen colutorios, pastillas masticables, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios. Normalmente, las pastillas masticables contienen el compuesto en una base aromatizante, por lo general sacarosa y goma arábica o tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica. Los colutorios comprenden normalmente el compuesto en un portador líquido adecuado.
- Las formulaciones adecuadas para la administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas masticables, pastillas, cápsulas y píldoras.
- Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosa oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuoso, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuoso, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, de agua en aceite), colutorios, pastillas masticables, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios.
- Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuoso, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuoso, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, de agua en aceite), suppositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios.
- Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones

y aceites, así como parches, esparadrapos, vendajes, apósitos, depósitos y reservorios.

Los comprimidos pueden fabricarse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina

- 5 adecuada el compuesto en forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); llenos o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril 10 sulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del sabor y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación 15 lenta o controlada del compuesto de los mismos utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

- 20 Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir 25 convenientemente un compuesto que potencie la absorción o la penetración del compuesto a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 30 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender opcionalmente simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin el estabilizante (o estabilizantes) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la 35 denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

- 40 Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites que probablemente se usen en formulaciones de emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-ethylhexilo o 45 una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferentes. Estos pueden utilizarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades necesarias. Como alternativa, pueden utilizarse lípidos de punto de fusión alto tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

- 50 Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, donde el portador es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverización nasal, gotas nasales o, mediante la administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

- 55 Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, donde el portador es un sólido, incluyen, por ejemplo, las presentadas como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros, que se administran de la manera en que se toma el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente con el polvo, sujetado cerca de la nariz.

- 60 Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen las presentadas como una pulverización en aerosol a partir de un envase presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

- 65 Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen colirios en donde el compuesto se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.

- 5 Las formulaciones adecuadas para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como solución o suspensión para el tratamiento por enema.
- 10 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen además del compuesto, dichos portadores que se conocen en la técnica como adecuados.
- 15 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos estériles, acuosos o no acuosos, isotónicos, apirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, se suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen a la formulación isotónica con respecto a la sangre (u otro líquido corporal pertinente) del receptor deseado. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los ejemplos de portadores isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o solución de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado), que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

#### Dosificación

- 30 Un experto en la materia apreciará que las dosificaciones adecuadas de los compuestos de BHBA y las composiciones que comprenden los compuestos de BHBA, pueden variar entre pacientes. La determinación de la dosificación óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen, pero sin limitación, la actividad del compuesto de BHBA particular, la vía de administración, el momento de la administración, la velocidad de eliminación del compuesto de BHBA, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación, la gravedad de la afección y la especie, el sexo, la edad, el peso, el estado, la salud general y los antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad de compuesto de BHBA y la vía de administración será, en última instancia, a discreción del médico, veterinario o personal clínico, aunque, en general, se seleccionará la dosificación para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin provocar efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.
- 40 La administración puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la materia y variarán con la formulación utilizada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula (o células) diana a tratar y el sujeto a tratar. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el tratamiento médico, veterinario o clínico.
- 45 En general, una dosis adecuada del compuesto de BHBA está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más habitualmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto precursor y, así, el peso real a utilizar aumenta proporcionalmente.

#### **Ejemplos**

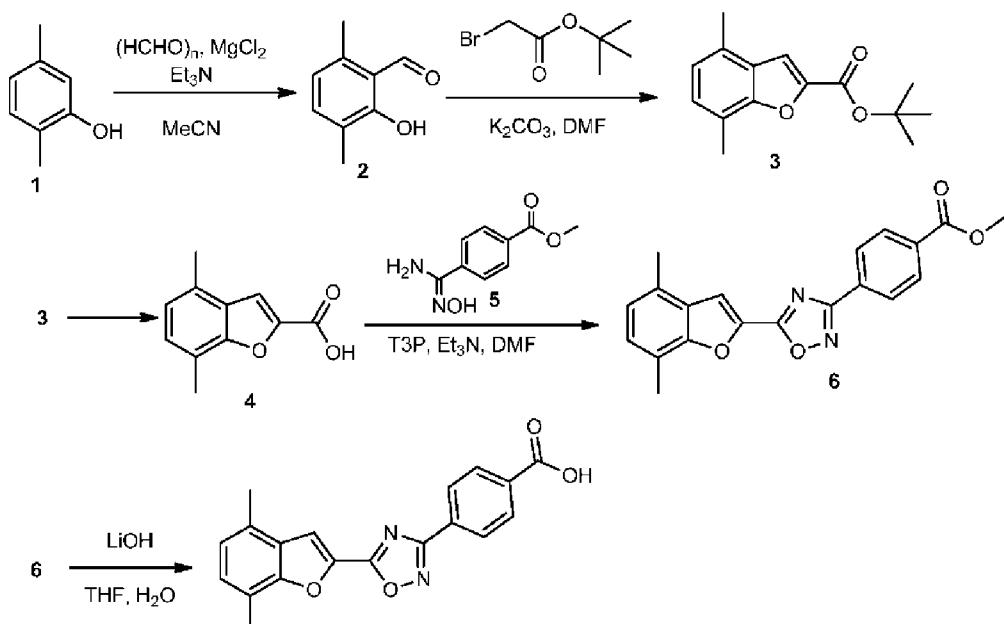
- 55 Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, como se describe en el presente documento.

Abreviaturas

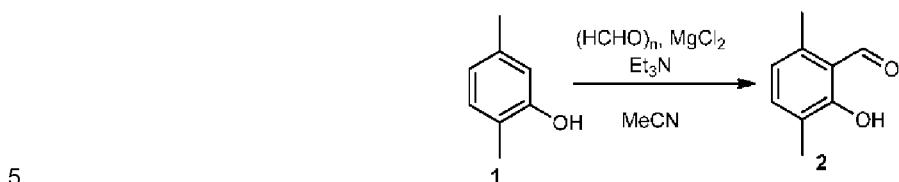
	Ac = acetilo
5	AIBN = azobisisobutironitrilo
	ac. = acuoso
	Boc = <i>terc</i> -butoxicarbonilo
	a = ancho
	Bu = butilo
10	conc. = concentrado
	CDI = 1,1-carbonildiimidazol
	d = doblete
	dba = dibencilidenoacetona
	DCM = diclorometano
15	DIPEA = N,N-diisopropiletilamina
	DMAP = 4-dimetilaminopiridina
	DMF = N,N-dimetilformamida
	DMSO = dimetilsulfóxido
	DPPF = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
20	EDC = Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	eq. = n.º de equivalentes molares
	EN = electronebulización
	Et = etilo
	h = hora u horas
25	HATU = hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HOEt = N-hidroxibenzotriazol
	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	Hz = hercio
	l = litro
30	M = molar
	m = multiplete
	m-CPBA = ácido meta-cloroperroxibenzoico
	Me = metilo
	min = minuto o minutos
35	NBS = N-bromosuccimida
	RMN = resonancia magnética nuclear
	Ph = fenilo
	PPA = ácido polifósfórico/ácido pirofósfórico
	TA = temperatura ambiente
	s = singulete
40	sat. = saturado
	SAX = resina de intercambio aniónico fuerte con soporte sólido
	SCX = resina de intercambio catiónico fuerte con soporte sólido
	t = triplete
	T3P = anhídrido de ácido 2-propanofósfónico
45	TEA = trietilamina
	TFA = ácido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
	TMSCl = trimetilclorosilano

50 Síntesis 1

Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-001)

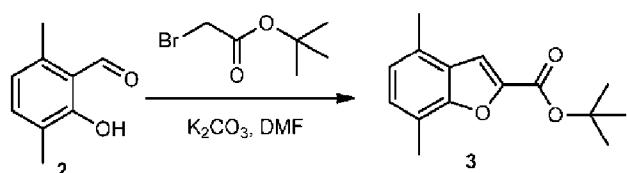


Etapa (i): 2-Hidroxi-3,6-dimetilbenzaldehido (2)



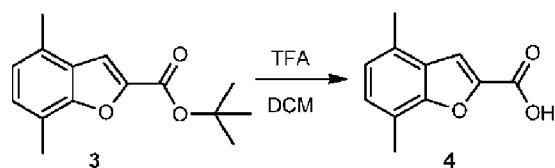
Una suspensión de 2,5-dimetilfenol (1) (20 g, 160 mmol), paraformaldehído (34 g, 1,1 mol),  $MgCl_2$  (23,4 g, 246 mmol) y  $Et_3N$  (86 ml, 610 mmol) en MeCN anhídrico (550 ml) se agitó a refluo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta la mitad del volumen y después se repartió entre  $Et_2O$  (200 ml) y HCl 1 M (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con  $Et_2O$  (400 ml), después los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$  y se filtraron. La solución se dejó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g,  $Et_2O$  al 0-20 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (8,6 g, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): δ: 12,12 (1H, s), 10,29 (1H, s), 7,25 (1H, d), 6,61 (1H, d), 2,56 (3H, s), 2,20 (3H, s).

15 Etapa (ii): 4,7-Dimetilbenzofurano-2-carboxilato de *terc*-butilo (3)



20 Se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (10,6 ml, 71,5 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de 2-hidroxi-3,6-dimetilbenzaldehído (2) (8,6 g, 57 mmol) y carbonato de potasio (19,8 g, 143 mmol) en DMF anhidra (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 x 100 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g, MeOH al 20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (3) (12,3 g, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite de color rojo:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\bullet$  : 7,42 (1H, s), 7,04 (2H, dd), 8,33 (1H, d), 2,52 (3H, s), 2,50 (3H, s), 1,63 (9H, s).

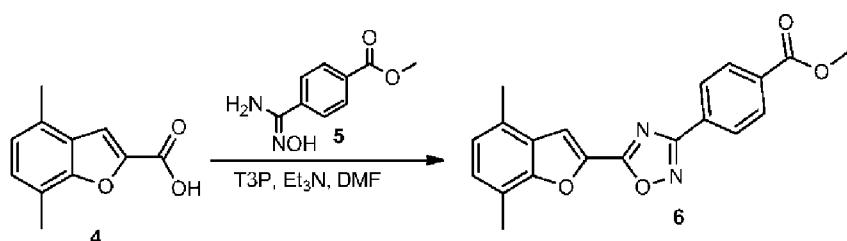
Etapa (iii): Ácido 4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico (4)



Se añadió ácido trifluoroacético (19,2 ml, 249 mmol) gota a gota a una solución de 4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxilato de *terc*-butilo (3) (12,3 g, 49,8 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1 M (100 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml) y después se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y después se extrajo con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). La solución acuosa se acidificó mediante la adición de HCl conc. y se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno para proporcionar el compuesto del título (4) (7,7 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color pardo pálido: m/z 190 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 13,48 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,11 (2H, dd), 2,47 (3H, s), 2,44 (3H, s).

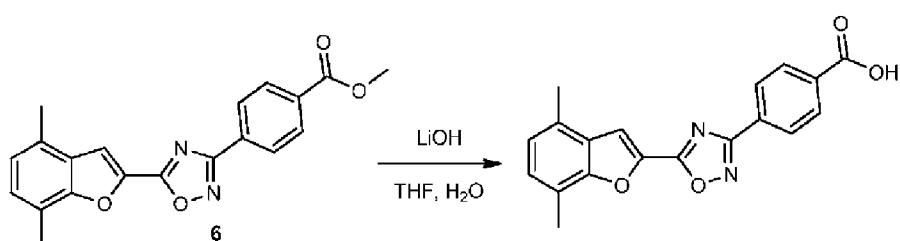
Etapa (iv): 4-(5-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (6)

15



Una solución de T3P en EtOAc (50 %) (23,2 ml, 39,4 mmol) se añadió gota a gota a una mezcla de ácido 4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico (4) (3,0 g, 16 mmol), 4-(*N*'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo (5) (3,1 g, 16 mmol) y Et<sub>3</sub>N (11 ml, 79 mmol) en DMF anhidra (25 ml), agitando a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después se calentó a 90 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en agua helada (150 ml). El sólido se recogió, se lavó con EtOAc frío y se secó por succión. El material se purificó mediante trituración con MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (6) (3,6 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color rosa: m/z 349 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 8,29-8,26 (3H, m), 8,19 (2H, d), 7,29 (1H, d), 7,13 (1H, d), 3,92 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,54 (3H, s).

Etapa (v): Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-001)



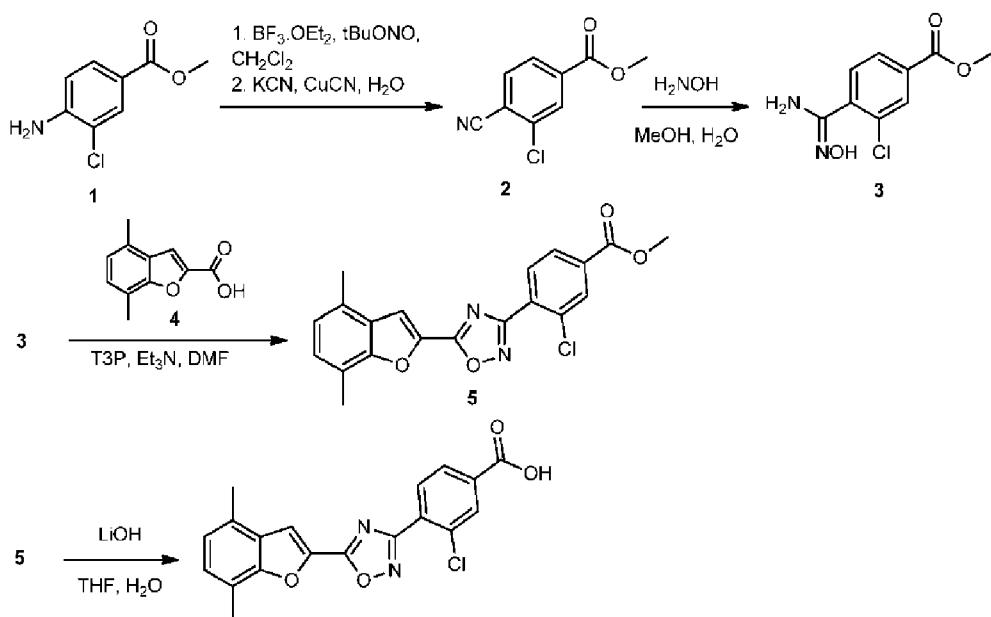
30

Una suspensión de 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (6) (100 mg, 0,287 mmol) en THF (1 ml) se trató con LiOH (2 M, ac., 720  $\mu$ l, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl 1 M. El sólido resultante se recogió mediante filtración, después se disolvió en MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (95 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 335 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 333 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 13,34 (1H, s a), 8,25-8,23 (3H, m), 8,16 (2H, d), 7,29 (1H, d), 7,12 (1H, d), 2,56 (3H, s), 2,53 (3H, s).

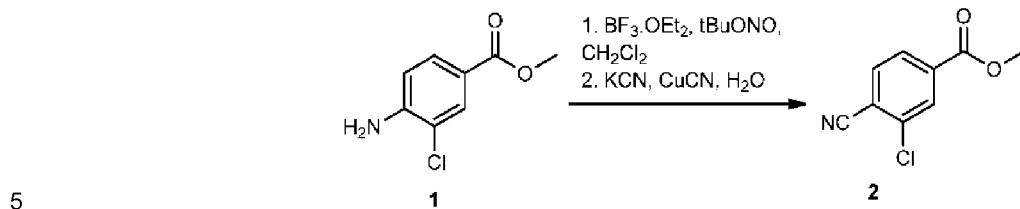
## Síntesis 2

40

Ácido 3-cloro-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-002)

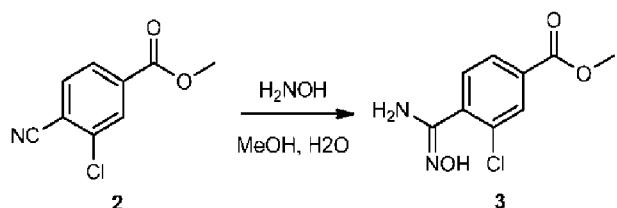


*Etapa (i): 3-Cloro-4-cianobenzoato de metilo (2)*



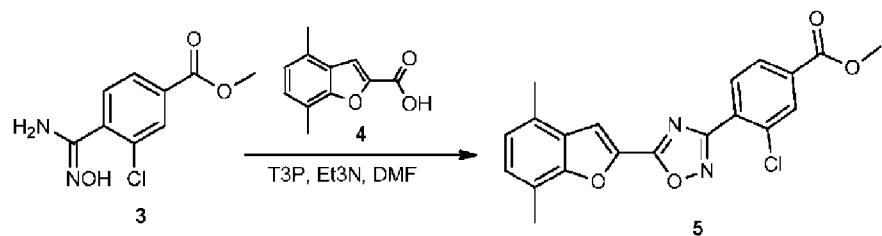
Una solución de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (5,0 g, 27 mmol) se agitó a -20 °C en DCM (20 ml) y se trató secuencialmente con una solución de  $\text{BF}_3\text{·OEt}_2$  (5,5 ml, 43 mmol) en dietil éter anhidro (10 ml) y nitrito de *terc*-butilo (6,0 ml, 46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 30 min y después se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó secuencialmente con DCM (50 ml),  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) e isohexano (50 ml) para proporcionar la sal intermedia de diazonio. La sal se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) y se añadió lentamente a una mezcla agitada de cianuro de potasio (1,98 g, 30,4 mmol) y cianuro de cobre (I) (2,73 g, 30,4 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) a 0-5 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 0,5 h, después a TA durante 18 h. La mezcla se trató con solución acuosa de  $\text{FeCl}_3$  al 10 % (200 ml) y se agitó a TA durante 30 min. El producto se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g,  $\text{EtOAc}$  al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (3,56 g, 68 %) en forma de un sólido de color naranja:  $m/z$  196 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,17-8,14 (2H, m), 8,04 (1H, dd), 3,91 (3H, s).

*Etapa (ii): 3-Cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo (3)*



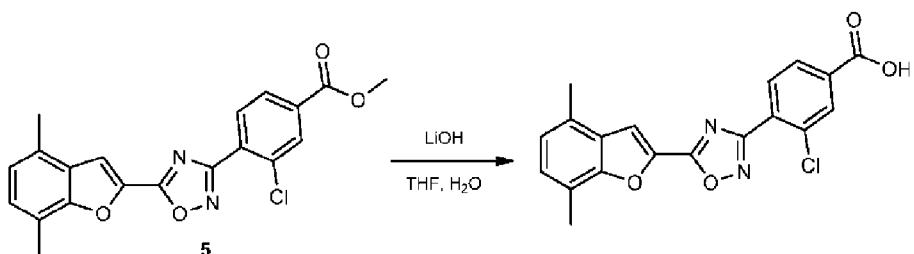
Una mezcla de 3-cloro-4-cianobenzoato de metilo (2) (2,0 g, 10 mmol) y solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (1,25 ml, 20,4 mmol) en  $\text{MeOH}$  (30 ml) se agitó a refluo durante 45 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, después se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (150 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío para proporcionar 3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo (3) (1,9 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo:  $m/z$  229 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,63 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,94-7,88 (1H, m), 7,58 (1H, d), 5,94 (2H, s), 3,89 (3H, s).

*Etapa (iii): 3-Cloro-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5)*



5 El compuesto del título (68 mg, 20 %) se preparó a partir de 3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidooxy)benzoato de metilo (3) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (iv)* para (BHBA-001):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,22 (1H, s), 8,14-8,12 (1H, m), 8,07-8,04 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,03 (1H, d), 3,97 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,55 (3H, s).

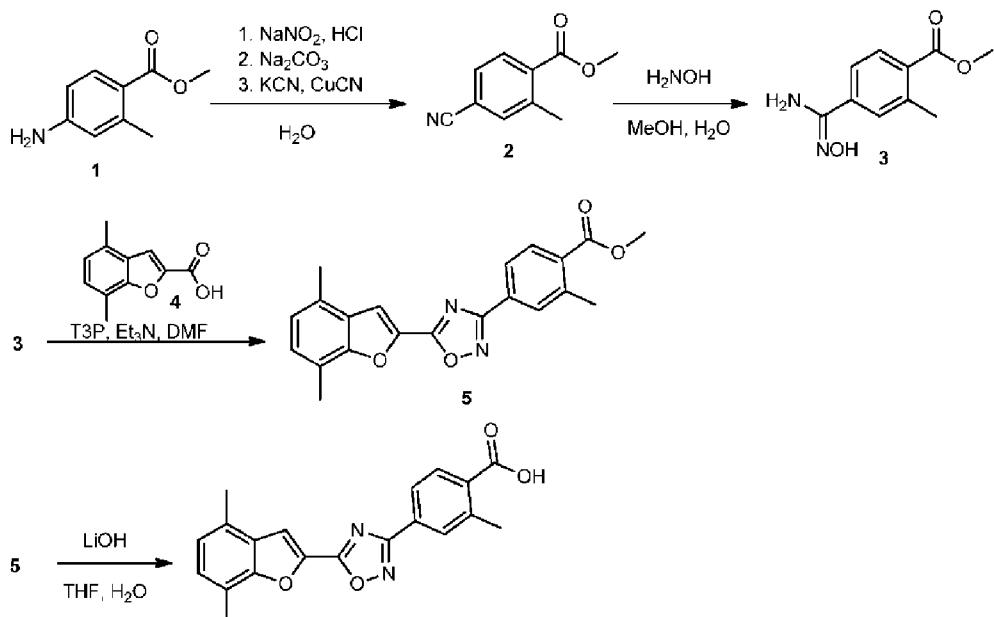
10 *Etapa (iv):* Ácido 3-cloro-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-002)



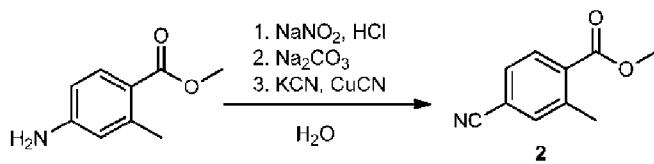
15 El compuesto del título (68 mg, 20 %) se preparó a partir de 3-cloro-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001): m/z 367 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8,26 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,07 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,13 (1H, d), 2,56 (3H, s), 2,53 (3H, s), protón ácido no observado.

### Síntesis 3

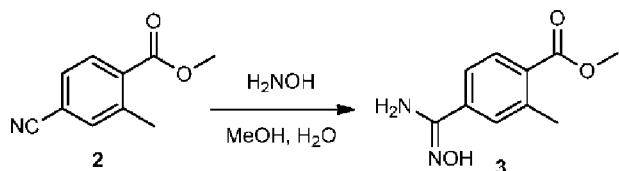
20 Ácido 2-metil-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-006)



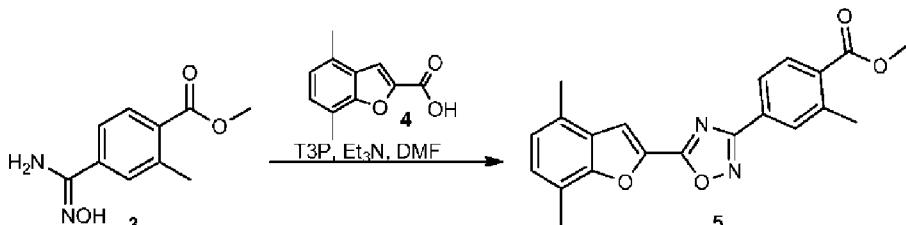
25 *Etapa (i):* 4-Ciano-2-metilbenzoato de metilo (2)



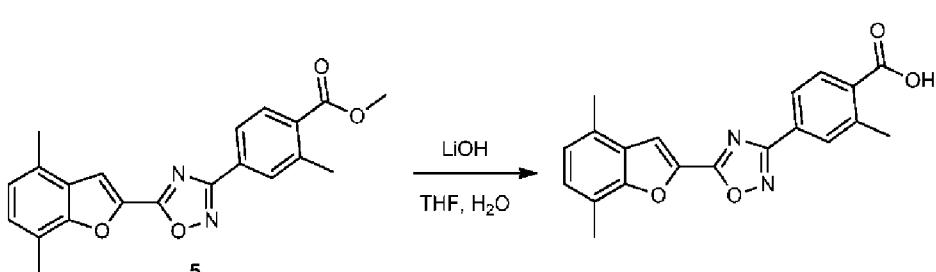
- Se suspendió 4-amino-2-metilbenzoato de metilo (1) (4,14 g, 25,1 mmol) en HCl conc. (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C. Una solución de nitrito de sodio (1,73 g, 25,1 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) se añadió lentamente a la suspensión de manera que la temperatura se mantuviera a 0-5 °C. La mezcla se hizo básica mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. y se añadió gota a gota a una mezcla agitada de cianuro de potasio (1,88 g, 28,8 mmol) y cianuro de cobre (I) (2,58 g, 28,8 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 0,5 h, después se calentó a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h y después se enfrió a TA y se trató con solución ac. de  $\text{FeCl}_3$  al 10 % (250 ml). El producto se extrajo con EtOAc (600 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 120 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar un sólido de color rojo. El producto se recristalizó en isohexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (2) (2,58 g, 59 %) en forma de un sólido de color naranja:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97 (1H, dd), 7,58-7,50 (2H, m), 3,93 (3H, s), 2,62 (3H, s).
- 5 Se suspendió 4-amino-2-metilbenzoato de metilo (1) (4,14 g, 25,1 mmol) en HCl conc. (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C. Una solución de nitrito de sodio (1,73 g, 25,1 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) se añadió lentamente a la suspensión de manera que la temperatura se mantuviera a 0-5 °C. La mezcla se hizo básica mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. y se añadió gota a gota a una mezcla agitada de cianuro de potasio (1,88 g, 28,8 mmol) y cianuro de cobre (I) (2,58 g, 28,8 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 0,5 h, después se calentó a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h y después se enfrió a TA y se trató con solución ac. de  $\text{FeCl}_3$  al 10 % (250 ml). El producto se extrajo con EtOAc (600 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 120 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar un sólido de color rojo. El producto se recristalizó en isohexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (2) (2,58 g, 59 %) en forma de un sólido de color naranja:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97 (1H, dd), 7,58-7,50 (2H, m), 3,93 (3H, s), 2,62 (3H, s).
- 10 15 Etapa (ii): 4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)-2-metilbenzoato de metilo (3)



- 20 El compuesto del título (3) (1,2 g, 87 %) se preparó a partir de 4-ciano-2-metilbenzoato de metilo (2) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (iii) para (BHBA-002) excepto por que se usaron 20 eq. de solución de hidroxilamina en EtOH (50 ml) en lugar de 2 eq. en MeOH y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h: m/z 209 [ $\text{M}+\text{H}]^+ (\text{EN}^+); ^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,83 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,67-7,56 (2H, m), 5,90 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,54 (3H, s).
- 25 25 Etapa (iii): 4-(5-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo (5)



- 30 30 El compuesto del título (5) (56 mg, 16 %) se preparó a partir de 4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)-2-metilbenzoato de metilo (3) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (iv) para (BHBA-001) excepto por que el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g, EtOAc al 0-5 % en isohexano), seguido de trituración con MeOH:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,09 (1H, s), 8,04-8,03 (1H, m), 7,77 (1H, s), 7,53-7,50 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,03 (1H, d), 3,92 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,55 (3H, s).
- 35 35 Etapa (iv): Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzoico (BHBA-006)



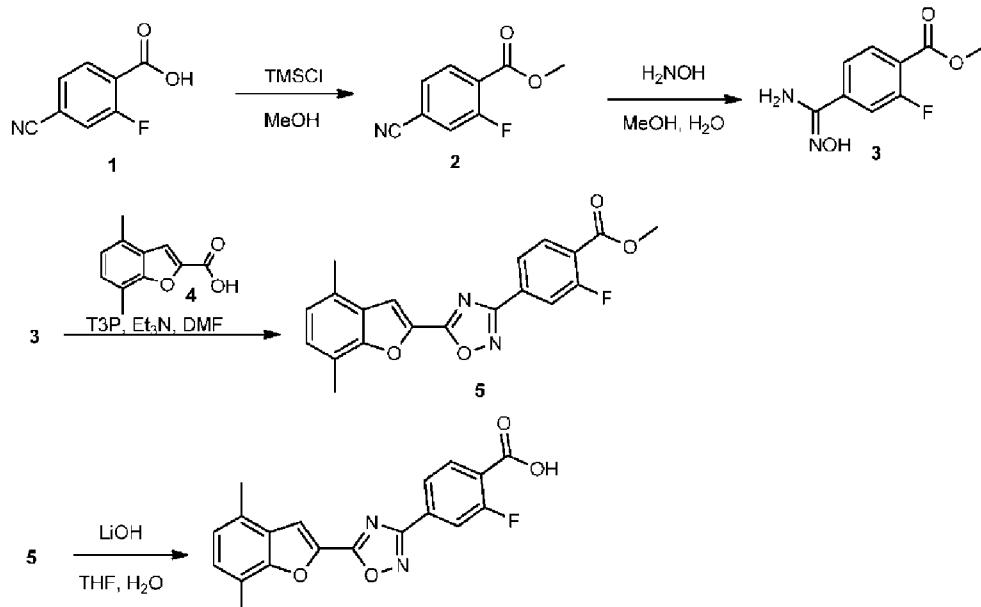
- 40 40 El compuesto del título (54 mg, 100 %) se preparó a partir de 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (v) para (BHBA-001): m/z 347

[M-H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13,14 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 8,05-8,02 (3H, m), 7,29 (1H, d), 7,13 (1H, d), 2,64 (3H, d), 2,56 (3H, s), 2,53 (3H, s).

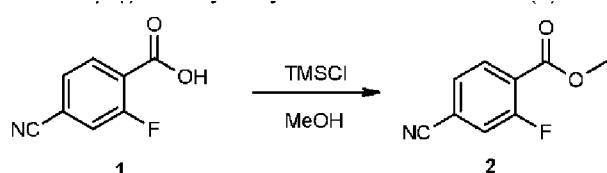
Síntesis 4

5

Ácido 2-fluoro-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-007)

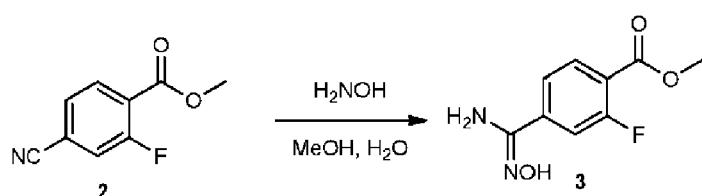


10 *Etapa (i):* 4-Ciano-2-fluorobenzoato de metilo (2)



15 Una mezcla de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (5,0 g, 30 mmol) (1) y clorotrimetilsilano (13,5 ml, 106 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a 60 °C durante 4 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2) (5,2 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,07-8,01 (2H, m), 7,83 (1H, dd), 3,90 (3H, s).

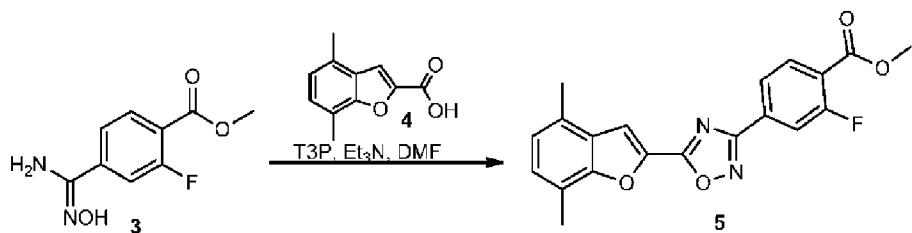
20 *Etapa (ii):* 2-Fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo (3)



25 Una mezcla de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (2) (1,0 g, 5,6 mmol) e hidroxilamina ac. al 50 % (6,84 ml, 112 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil) benzoato de metilo (3) (260 mg, 22 %) en forma de una mezcla 1:1 de ésteres metílicos y etílicos que progresó sin purificación: m/z 227, 213 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>).

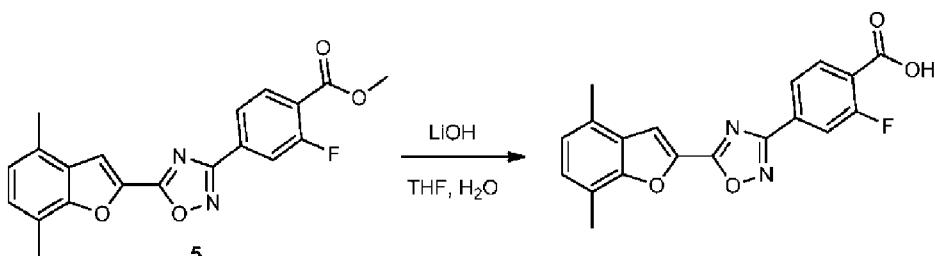
30

*Etapa (iii):* 4-(5-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo/etilo (5)



Usando un procedimiento esencialmente igual que en la *etapa (iv)* para (BHBA-001), se preparó una mezcla 1:1 de 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-fluorobenzoato de metilo y 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-fluorobenzoato de etilo (5) (80 mg, 18 %) a partir de la mezcla de ésteres descrita en la *etapa (ii)* anterior. La mezcla progresó sin purificación adicional.

5 *Etapa (iv): Ácido 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-fluorobenzoico (BHBA-007)*

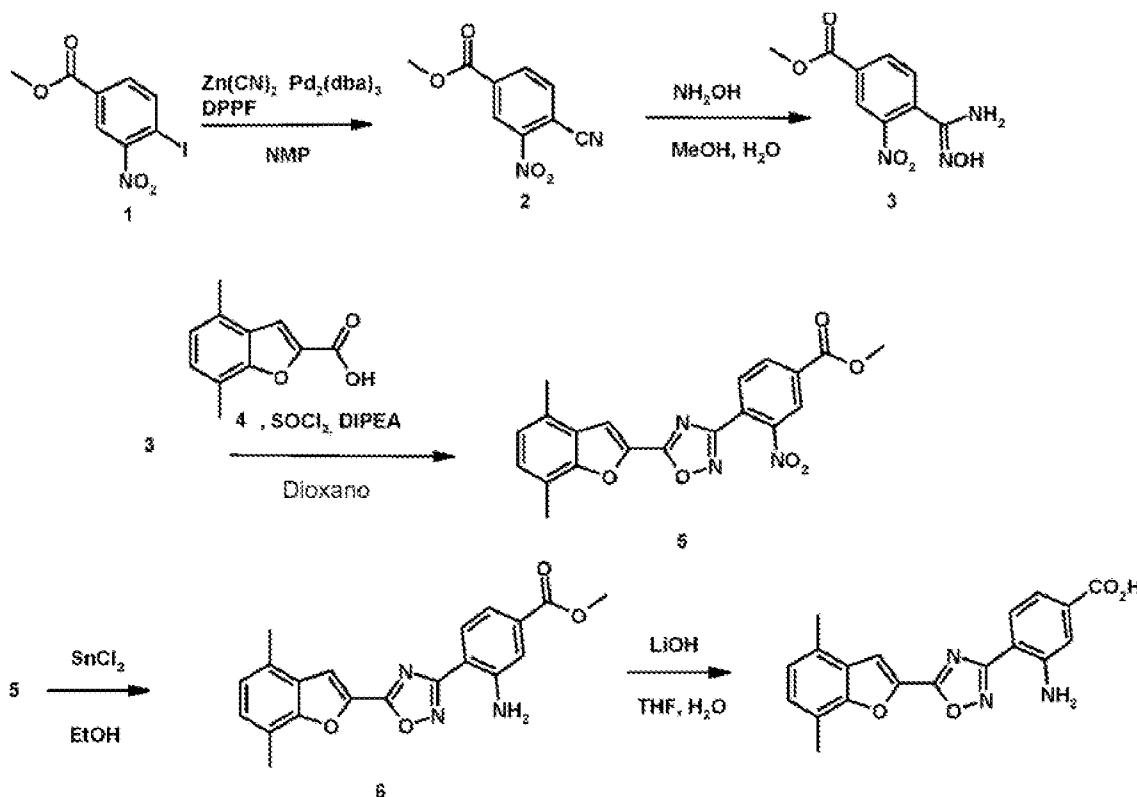


10 El compuesto del título (47 mg, 73 %) se preparó a partir de la mezcla de ésteres descrita en la *etapa (iii)* anterior, usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001): m/z 351 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13,61 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 8,16-8,06 (1H, m), 8,06-8,00 (1H, m), 7,94 (1H, dd), 7,33-7,24 (1H, m), 7,17-7,08 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,53 (3H, s).

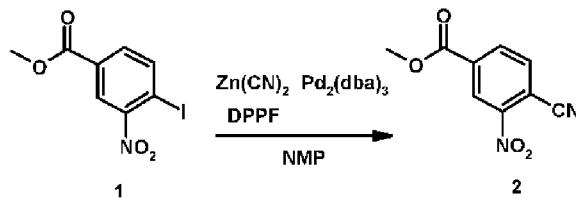
### Síntesis 5

Ácido 3-amino-4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoico (BHBA-005)

20



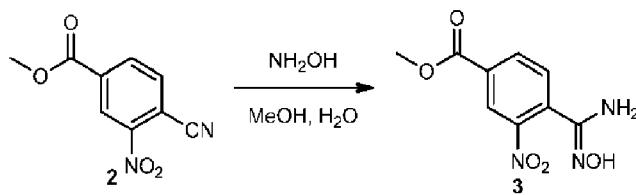
## Etapa (i): 4-Ciano-3-nitrobenzoato de metilo (2)



5 Una mezcla de 4-yodo-3-nitrobenzoato de metilo (1) (25 g, 81 mmol) y dicianocinc (5,74 g, 48,9 mmol) en NMP (200 ml) y agua (0,5 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadieron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2,98 g, 3,26 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (5,42 g, 9,77 mmol) y el recipiente de reacción se lavó abundantemente de nuevo con nitrógeno y después se agitó a 110 °C durante 90 min. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se vertió en EtOAc (700 ml). La solución se lavó con agua (400 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, DCM al 0-80 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (12 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8,93 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 4,03 (3H, s).

10

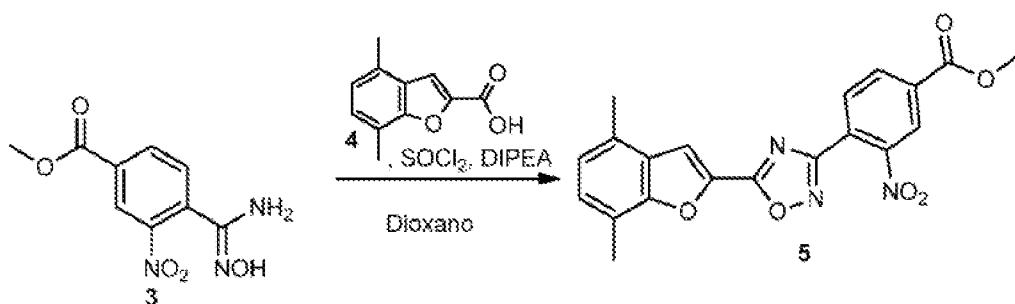
## 15 Etapa (ii): 4-(N-Hidroxicarbamimidoil)-3-nitrobenzoato de metilo (3)



20 Se disolvió 4-ciano-3-nitrobenzoato de metilo (2) (12 g, 58 mmol) en MeOH (125 ml) y se enfrió a 0 °C antes de tratarlo con hidroxilamina (al 50 % en agua) (2,1 ml, 70 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, después de lo cual se añadió una porción adicional de solución de hidroxilamina (1,0 ml, 33 mmol), seguida de THF (50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 24 h, después se añadió otra porción de solución de hidroxilamina (1,0 ml, 33 mmol) y se continuó agitando durante 24 h adicionales. La mezcla se diluyó con tolueno (100 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM/THF (1:1, 250 ml) y se añadió el mínimo de MeOH para obtener la disolución. La solución se concentró después al vacío sobre sílice y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, EtOAc al 40-80 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (3) (6,5 g, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo: m/z 240 [M+H] $^+$  (EN $^+$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 9,93 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 6,14 (2H, s), 3,91 (3H, s).

25

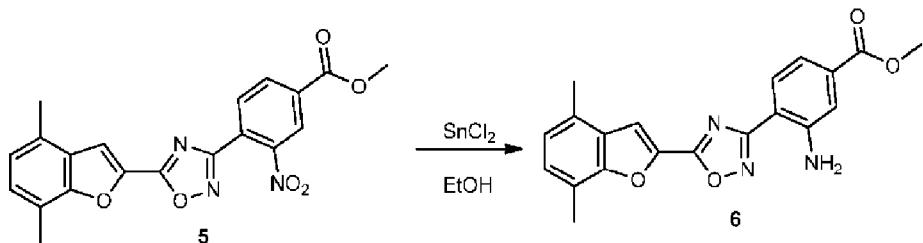
## 30 Etapa (iii): 4-(5-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzoato de metilo (5)



35 Una mezcla de ácido 4,7-dimetilbenzofuran-2-carboxílico (4) (2,73 g, 14,3 mmol) y cloruro de tionilo (3,14 ml, 43,1 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, después se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno. Después, el residuo se disolvió en dioxano (30 ml) y se trató con una mezcla de 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-nitrobenzoato de metilo (3) (3,43 g, 14,3 mmol) y DIPEA (3,76 ml, 21,5 mmol) en dioxano (40 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, después a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA, se vertió sobre agua helada (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, DCM al 0-100 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (5) (2,3 g, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: m/z 394 [M+H] $^+$  (EN $^+$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 8,61 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 8,27 (1H, s), 8,23 (1H, d), 7,30-7,13 (2H, m), 3,97 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,51 (3H, s).

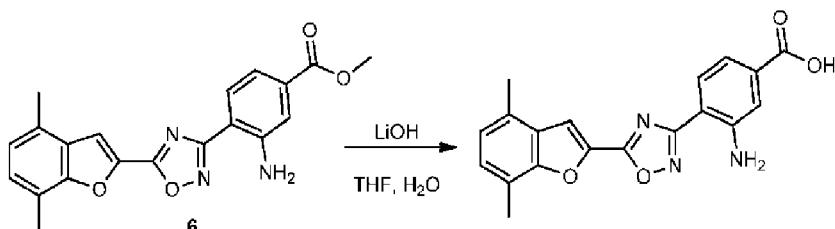
40

*Etapa (iv): 3-Amino-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (6)*



5 Se disolvió 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-nitrobenzoato de metilo (5) (2 g, 5 mmol) en EtOH (100 ml), se trató con dihidrato de cloruro de estaño (II) (11,5 g, 50,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y NaOH 1 M (100 ml). La suspensión bifásica espesa resultante se filtró y después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de 10 nuevo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (6) (600 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido: m/z 364 [ $\text{M}+\text{H}]^+ (\text{EN}^+); ^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) •: 8,26 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,32-7,25 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,66 (2H, s), 3,87 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,53 (3H, s).

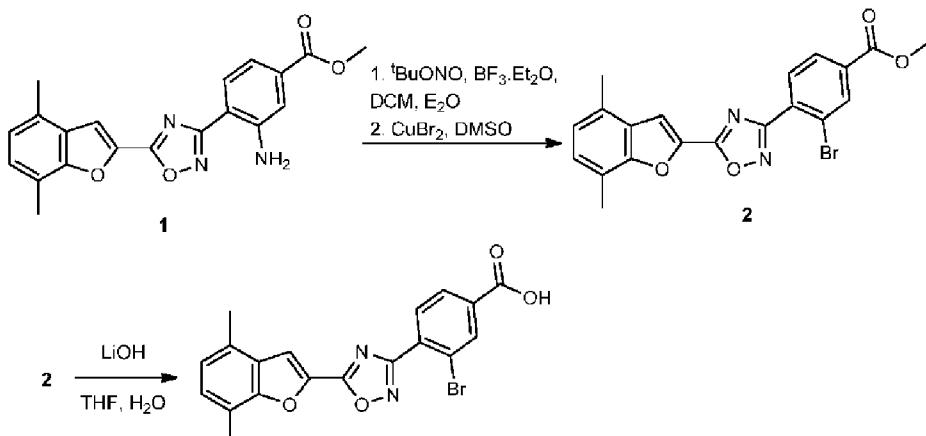
15 *Etapa (v): Ácido 3-amino-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-005)*



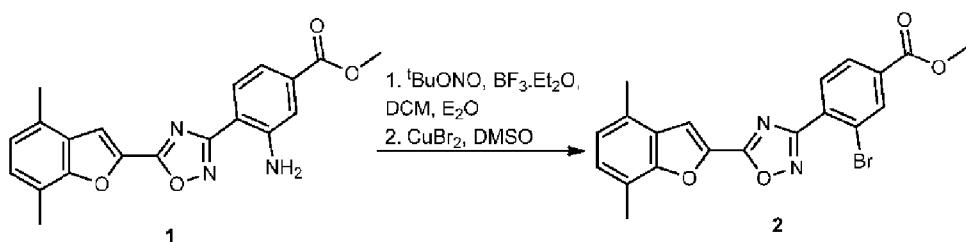
20 El compuesto del título (1,5 mg, 4 %) se preparó a partir de 3-amino-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (6) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001): m/z 350 [ $\text{M}+\text{H}]^+ (\text{EN}^+), 348 [\text{M}-\text{H}]^+ (\text{EN}^-); ^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) •: 8,24 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,33-7,21 (2H, m), 7,12 (1H, d), 6,57 (2H, s), 2,55 (3H, s), 2,53 (3H, s), no se observó el protón ácido.

25 Síntesis 6

Ácido 3-bromo-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-003)



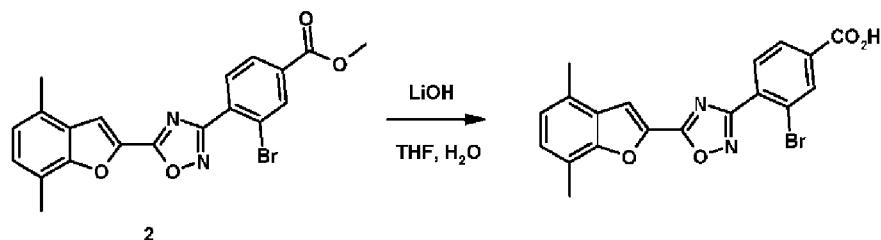
30 *Etapa (i): 3-Bromo-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (2)*



Una solución de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (55,8  $\mu\text{l}$ , 0,440 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  anhídrico (2,5 ml) se añadió a una solución agitada de 3-amino-4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoato de metilo (1) (100 mg, 0,275 mmol) en DCM (5 ml) a -20 °C.

- 5 Despues se añadió nitrito de *terc*-butilo (48,2 mg, 0,468 mmol) y la mezcla se agitó a -20 °C durante 30 min, despues se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con isohexano. La sal de diazonio intermedia se disolvió en DMSO (1 ml) y se añadió bromuro de cobre(II) (157 mg, 0,703 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min, despues se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó secuencialmente con agua (30 ml) y salmuera (10 ml). La solución orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, EtOAc al 0-5 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (51 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,33 (1H, d), 8,26-8,25 (1H, m), 8,20-8,11 (2H, m), 7,29 (1H, d), 7,12 (1H, d), 3,93 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,52 (3H, s).
- 10

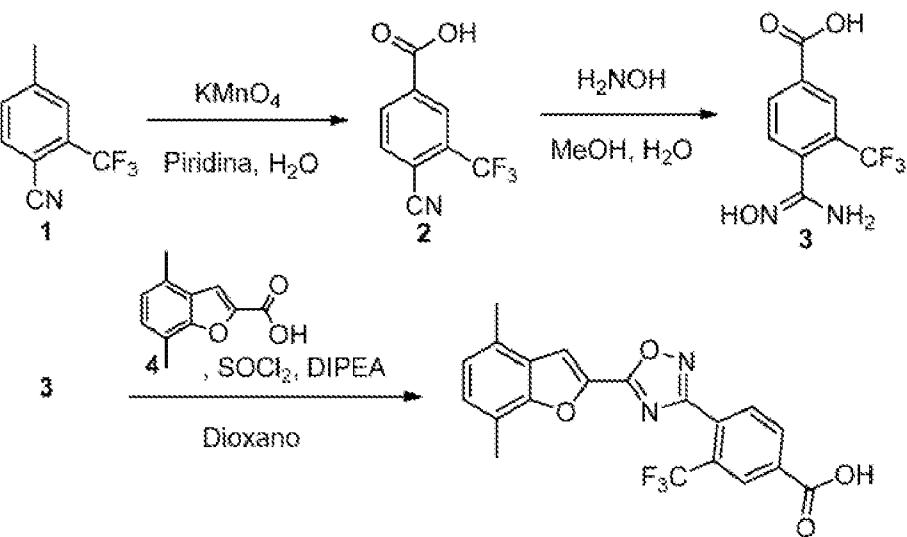
- 15 *Etapa (ii):* Ácido 3-bromo-4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoico (BHBA-003)



- 20 El compuesto del título (9 mg, 11 %) se preparó a partir de 3-bromo-4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoato de metilo (2) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001), excepto por que el producto se purificó mediante HPLC en fase inversa:  $m/z$  413/415 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ ), 411/413 [ $\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{EN}^-$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13,66 (1H, s a), 8,28 (2H, d), 8,19-8,03 (2H, m), 7,29 (1H, d), 7,12 (1H, d), 2,55 (3H, s), 2,52 (3H, s).

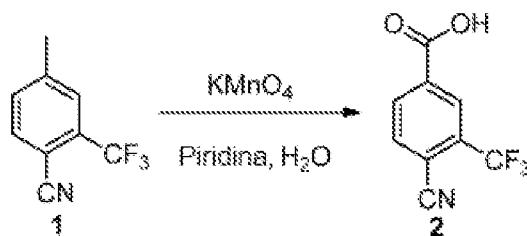
25 Síntesis 7

Ácido 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-(trifluorometil)benzoico (BHBA-004)



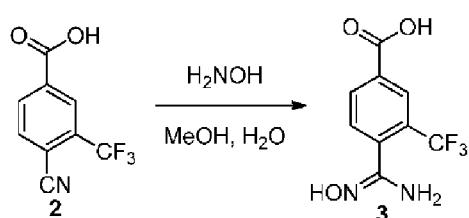
30

*Etapa (i):* Ácido 4-ciano-3-(trifluorometil)benzoico (2)



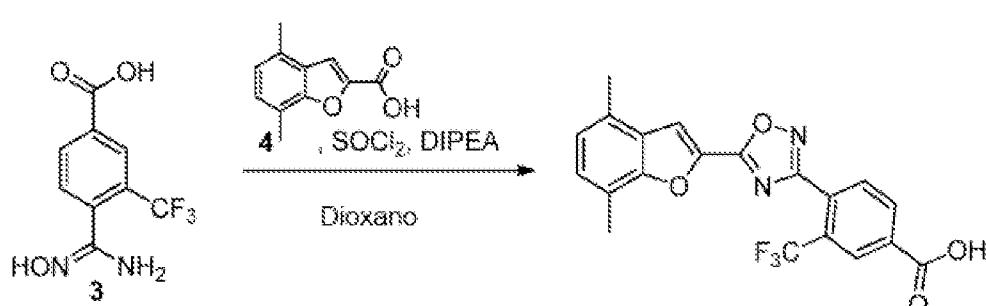
5 Se añadió permanganato de potasio (0,67 g, 4,3 mmol) a una solución de 4-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1) (0,79 g, 4,3 mmol) en piridina (8 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C en un recipiente sellado. El progreso de la reacción se controló y se cargaron tres porciones adicionales de permanganato de potasio (0,67 g, 4,3 mmol) hasta que la reacción alcanzó ~85 % de finalización. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (150 ml) y HCl ac. 1 M (100 ml), la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 10 chromatografía en gel de sílice (40 g, MeOH al 0-5 % en DCM) para proporcionar ácido 4-ciano-3-(trifluorometil)benzoico (2) (0,51 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 214 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) •: 14,07 (1H, s a), 8,38 - 8,32 (3H, m).

15 *Etapa (ii): Ácido 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-3-(trifluorometil)benzoico (3)*



20 Una mezcla de ácido 4-ciano-3-(trifluorometil)benzoico (2) (510 mg, 2,37 mmol) e hidroxilamina (solución al 50 % en agua) (0,44 ml, 7,1 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó a TA durante 48 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante captura y liberación en SCX (15 g) para proporcionar ácido 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-3-(trifluorometil)benzoico (3) (300 mg, 43 %) en forma de un sólido de color incoloro: m/z 249 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 247 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>).

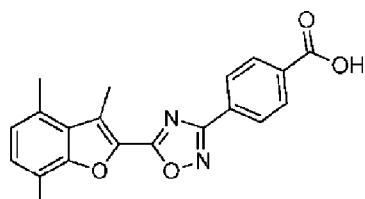
25 *Etapa (iii): Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)benzoico (BHBA-004)*



30 Una mezcla de ácido 4,7-dimetilbenzofuran-2-carboxílico (4) (300 mg, 1,58 mmol) y SOCl<sub>2</sub> (345 µl, 4,73 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno. El residuo se disolvió en dioxano anhídrico (5 ml) y se añadió a una suspensión agitada de ácido 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-3-(trifluorometil)benzoico (3) (327 mg, 1,318 mmol) en dioxano anhídrico (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró al vacío y el residuo se trituró con MeOH (2 ml) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 403 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 401 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) •: 13,85 (1H, s a), 8,43-8,42 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,13 (1H, d), 2,56 (3H, s), 2,52 (3H, s).

### Síntesis 8

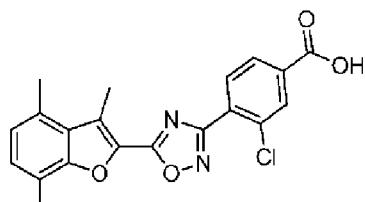
Ácido 4-(5-(3,4,7-trimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-008)



El compuesto del título (237 mg, 93 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que en las etapas (iii) y (v) para (BHBA-005), excepto por que se usó ácido 3,4,7-trimetilbenzofurano-2-carboxílico en lugar de ácido 4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico y se usó 4-(N'-hidroxicarbamimidoil) benzoato de metilo en lugar de 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-nitrobenzoato de metilo en la etapa (iii): m/z 349 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 347 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 13,30 (1H, s a), 8,20 (2H, d), 8,13 (2H, d), 7,21 (1H, d), 7,01 (1H, d), 2,89 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,48 (3H, s).

10 Síntesis 9

Ácido 3-cloro-4-(5-(3,4,7-trimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoico (BHBA-009)



15 El compuesto del título (55 mg, 93 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que en las etapas (iii) y (v) para (BHBA-005), excepto por que se usó ácido 3,4,7-trimetilbenzofurano-2-carboxílico en lugar de ácido 4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico y se usó 3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil) benzoato de metilo en lugar de 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-nitrobenzoato de metilo en la etapa (iii): m/z 383 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 381 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 8,11-7,97 (3H, m), 7,24 (1H, d), 7,04 (1H, d), 2,89 (3H, s), 2,67 (3H, s), 2,49 (3H, s).

10 Síntesis 10

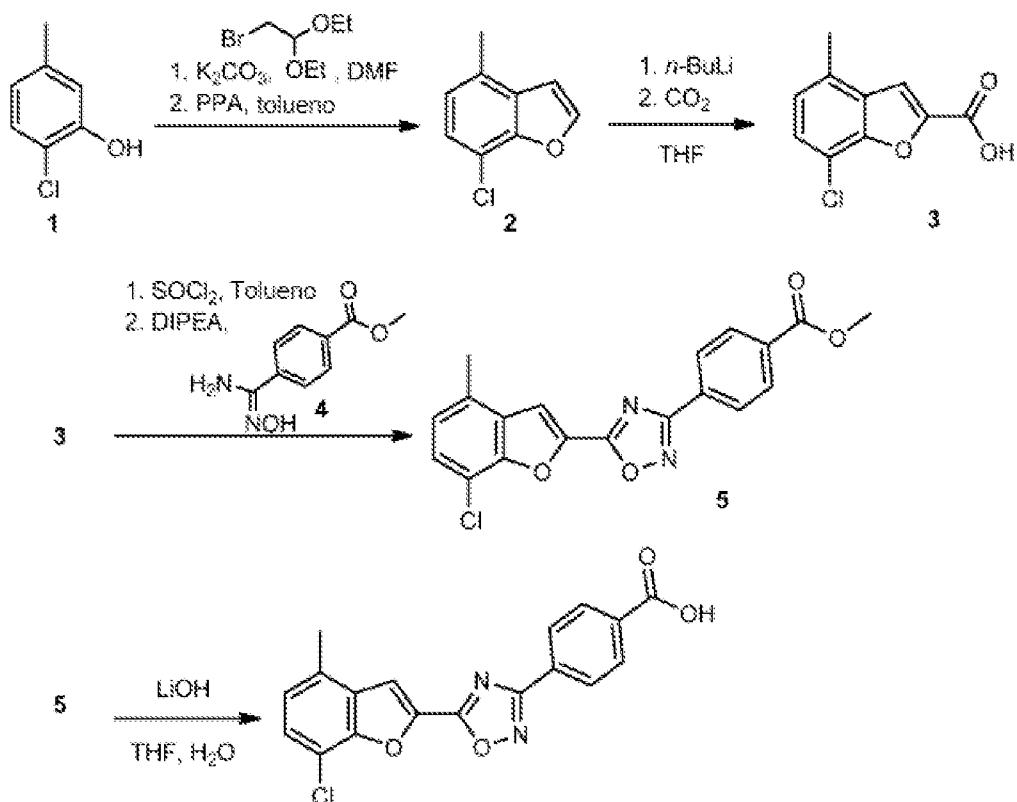
Ácido 4-(5-(4-isopropyl-7-methylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoico (BHBA-010)

25

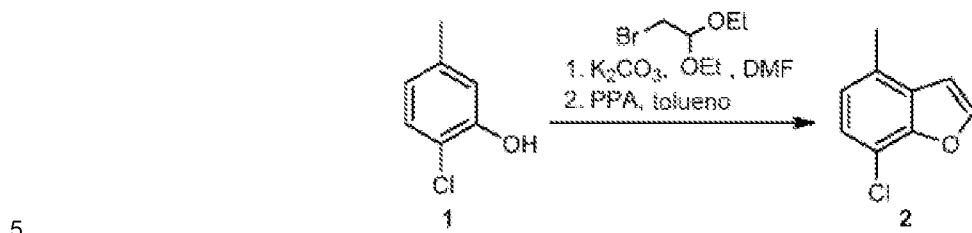
El compuesto del título (95 mg, 48 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-001) excepto por que se usó 5-isopropyl-2-metilfenol en lugar de 2,5-dimetilfenol en la etapa (i): m/z 361 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 13,31 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,25 (2H, d), 8,17 (2H, d), 7,34 (1H, dd), 7,19 (1H, d), 3,41 (1H, m), 2,54 (3H, s), 1,33 (6H, d).

10 Síntesis 11

35 Ácido 4-(5-(7-cloro-4-methylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoico (BHBA-015)



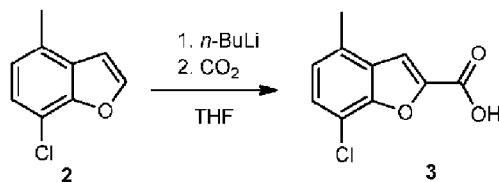
Etapa (i): 7-Cloro-4-metilbenzofurano (2)



El compuesto del título (2) (4,1 g, 69 %) se preparó a partir de 2-cloro-5-metilfenol (1) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (i) para (BHBA-011):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7,67 (1H, s), 7,19 (1H, d), 6,96 (1H, d), 6,82 (1H, s), 2,49 (3H, s).

10

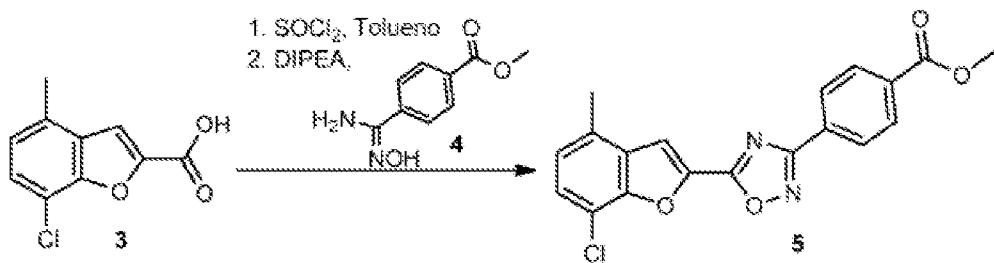
Etapa (ii): Ácido 7-cloro-4-metilbenzofuran-2-carboxílico (3)



15 El compuesto del título (3) (1,3 g, 100 %) se preparó a partir de 7-cloro-4-metilbenzofurano (2) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (ii) para (BHBA-011):  $m/z$  209 [M-H] $^+$  ( $\text{EN}^+$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  : 13,77 (1H, s a), 7,86 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,16 (1H, d), 2,52 (3H, d).

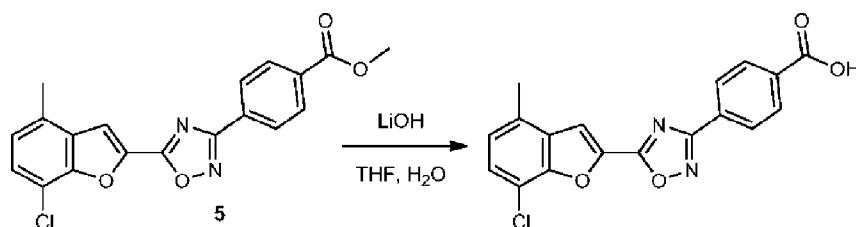
20

Etapa (iii): 4-(5-(7-Cloro-4-metilbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoato de metilo (5)



El compuesto del título (5) (123 mg, 70 %) se preparó a partir de ácido 7-cloro-4-metilbenzofurano-2-carboxílico (3) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (iii)* para (BHBA-005): m/z 369 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) • : 8,29 (2H, d), 8,20 (2H, d), 7,81 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 3,97 (3H, s), 2,59 (3H, s).

5 *Etapa (iv): Ácido 4-(5-(7-cloro-4-metilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-015)*

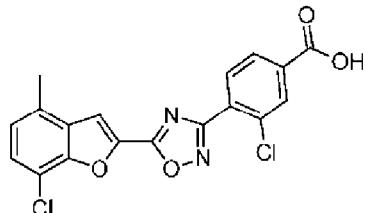


10 El compuesto del título (104 mg, 88 %) se preparó a partir de 4-(5-(7-cloro-4-metilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001): m/z 353 [M-H]<sup>+</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) • : 13,35 (1H, s a), 8,37 (1H, s), 8,24 (2H, d), 8,16 (2H, d), 7,58 (1H, d), 7,24 (1H, d), 2,59 (3H, s).

15

### Síntesis 12

Ácido 3-cloro-4-(5-(7-chloro-4-metilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-017)



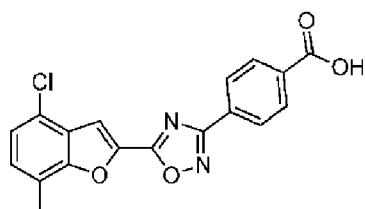
20

El compuesto del título (59 mg, 76 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-015) excepto por que se usó 3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo en lugar de 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo en la *etapa (iii)*: m/z 387/389 [M-H]<sup>+</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) • : 13,67 (1H, s a), 8,39 (1H, s), 8,28-8,03 (3H, m), 7,58 (1H, d), 7,24 (1H, d), 2,59 (3H, s).

### Síntesis 13

Ácido 4-(5-(4-cloro-7-metilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-016)

30

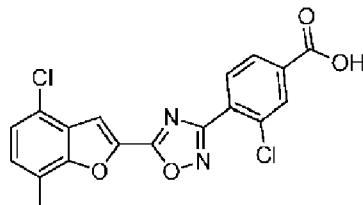


El compuesto del título (72 mg, 69 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-015) excepto por que se usó 5-cloro-2-metilfenol en lugar de 2-cloro-5-metilfenol en la *etapa (i)*: m/z 353 [M-H]<sup>+</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) • : 13,33 (1H, s a), 8,24 (2H, d), 8,16 (2H, d), 8,13 (1H, s), 7,45-7,41 (2H, m), 2,57 (3H, s).

Síntesis 14

Ácido 3-cloro-4-(5-(4-chloro-7-metilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-018)

5

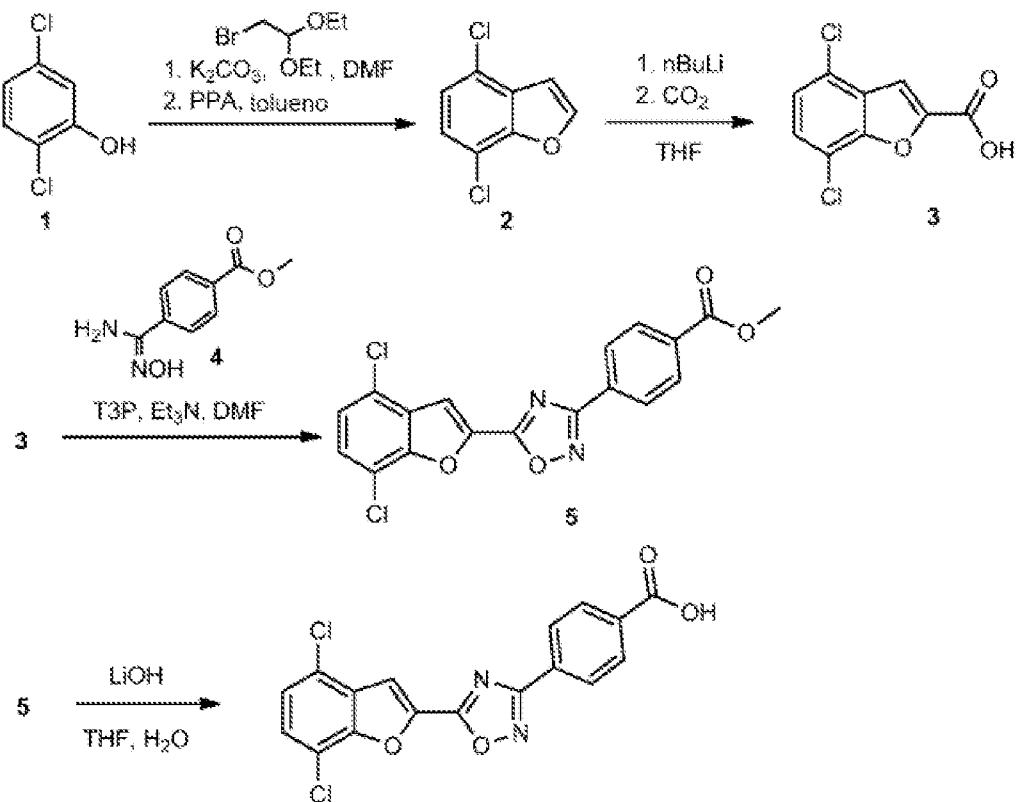
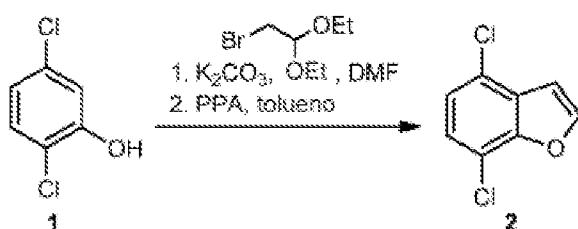


El compuesto del título (42 mg, 76 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-015) excepto por que se usó 5-cloro-2-metilfenol en lugar de 2-cloro-5-metilfenol en la *etapa (i)* y 3-cloro-4-(*N'*-hidroxicarbamimidiloil)benzoato de metilo en lugar de 4-(*N'*-hidroxicarbamimidiloil)benzoato de metilo en la *etapa (iii)*: m/z 387/389 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) •: 13,71 (1H, s a), 8,20 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,12-8,07 (1H, m), 7,49-7,39 (2H, m), 2,56 (3H, s).

Síntesis 15

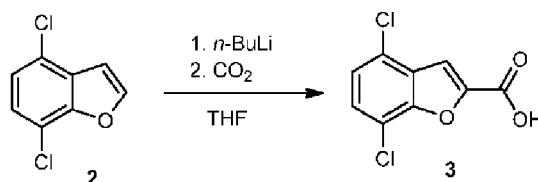
15

Ácido 4-(5-(4,7-diclorobenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-011)

20 *Etapa (i): 4,7-Diclorobenzofurano (2)*

Se añadió bromoacetaldehído dietil acetal (15 ml, 98 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de 2,5-diclorofenol (1) (10 g, 61 mmol) y  $K_2CO_3$  (22,6 g, 164 mmol) en DMF anhidra (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C en atmósfera de  $N_2$  durante 2 h, y después se enfrió a TA. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y  $H_2O$  (100 ml) y la fase ac. se extrajo adicionalmente con EtOAc (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (300 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se filtraron. La solución se concentró al vacío y el producto se purificó parcialmente mediante cromatografía en gel de sílice (330 g, EtOAc al 0-5 % en isohexano) para proporcionar el intermedio 1,4-dicloro-2-(2,2-dietoxietoxi)benceno (20,5 g al una pureza del 70 %) en forma de un aceite incoloro. El intermedio se disolvió en tolueno (100 ml) y se trató con ácido polifosfórico (50,0 g, 194 mmol). La mezcla se calentó a reflujo, en atmósfera de  $N_2$ , durante 2 h. Tras enfriar a TA, la mezcla se vertió en agua helada (200 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (600 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g, isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (5,7 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,70 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,16 (1H, d), 6,89 (1H, d).

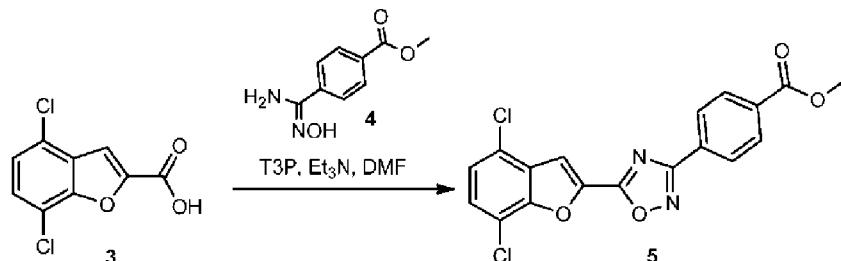
15 *Etapa (ii): Ácido 4,7-diclorobenzofurano-2-carboxílico (3)*



20 Una solución de 4,7-diclorobenzofurano (2) (4,03 g, 21,5 mmol) en THF anhidro (50 ml) se enfrió a -20 °C y se trató con  $n$ -butilitio (1,6 M en hexanos) (17,5 ml, 28,0 mmol). La mezcla continuó agitándose a -20 °C durante 1 h y después se hizo pasar  $CO_2$  anhidro a través de la mezcla de reacción mientras la mezcla se calentaba a TA. Después de 4 h adicionales, la mezcla se acidificó con  $HCl$  1 M y el producto se extrajo con EtOAc (150 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, EtOAc al 0-100 % en isohexano), seguido de trituración con  $Et_2O$  para proporcionar el compuesto del título (3) (2,8 g, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo:  $m/z$  229/231 [M-H] $^-$  (EN $^-$ );  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 14,07 (1H, s a), 7,73 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,50 (1H, d).

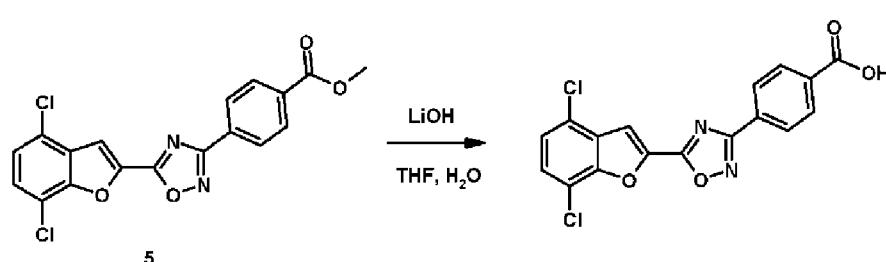
25

Etapa (iii): 4-(5-(4,7-Diclorobenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5)



30 El compuesto del título (5) (172 mg, 43 %) se preparó a partir del ácido 4,7-diclorobenzofurano-2-carboxílico (3) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (iv) para (BHBA-001):  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,27 (2H, d), 8,18 (2H, d), 7,85 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,31 (1H, d), 3,96 (3H, s).

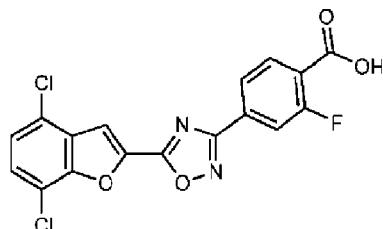
35 *Etapa (iv): Ácido 4-(5-(4,7-diclorobenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-011)*



40 El compuesto del título (120 mg, 69 %) se preparó a partir de 4-(5-(4,7-diclorobenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (v) para (BHBA-001):  $m/z$  373/375 [M-H] $^-$  (EN $^-$ );  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13,33 (1H, s a), 8,29 (1H, s), 8,25 (2H, d), 8,16 (2H, d), 7,74 (1H, d), 7,57 (1H, d).

Síntesis 16

Ácido 2-fluoro-4-(5-(4,7-diclorobenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-014)



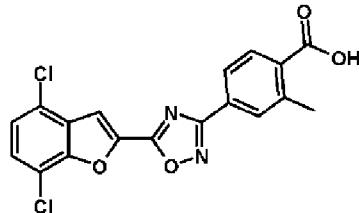
El compuesto del título (22 mg, 63 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-011) excepto por que se usó 2-fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo en lugar de 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo en la etapa (iv): m/z 391/393 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) •: 13,61 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 8,10-8,03 (2H, m), 7,96 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,57 (1H, d).

10

Síntesis 17

Ácido 2-metil-4-(5-(4,7-diclorobenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-013)

15

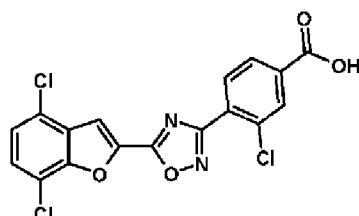


El compuesto del título (15 mg, 45 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-011) excepto por que se usó 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-metilbenzoato de metilo en lugar de 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo en la etapa (iv): m/z 387 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) •: 13,20 (1H, s a), 8,29 (1H, s), 8,05-8,02 (3H, m), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, d), 2,64 (3H, s).

20

Síntesis 18

Ácido 3-cloro-4-(5-(4,7-diclorobenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-012)



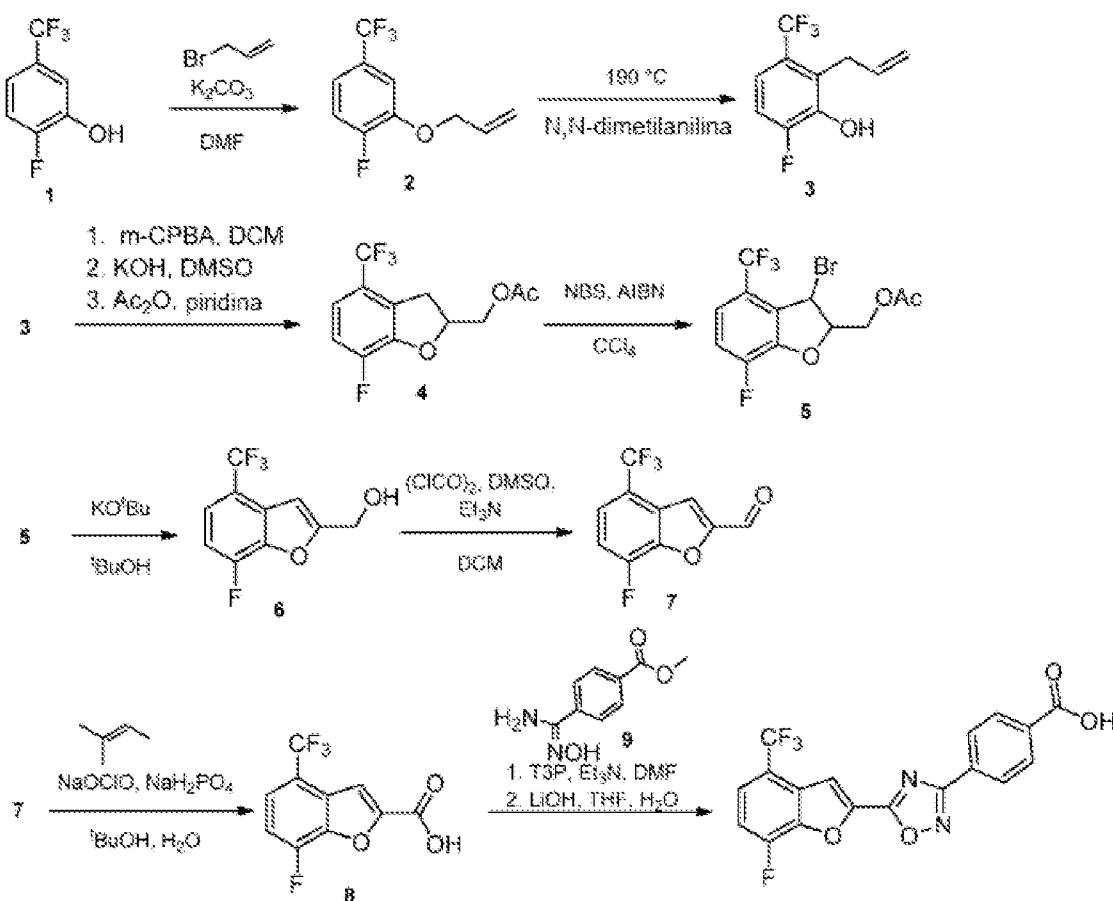
El compuesto del título (4 mg, 18 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-011) excepto por que se usó 3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo en lugar de 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo en la etapa (iv): m/z 407/409 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) •: 13,68 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,14 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,59 (1H, d).

30

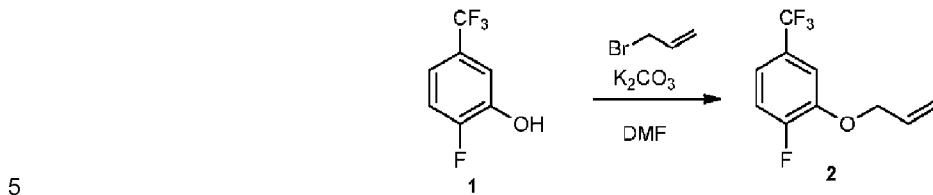
Síntesis 19

35

Ácido 4-(5-(7-fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-019)

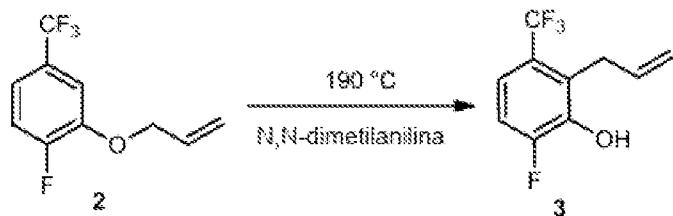


Etapa (i): 2-(Aliloxi)-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (2)



Se añadió bromuro de alilo (12,0 ml, 139 mmol) a una mezcla agitada de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenol (1) (7,0 ml, 56 mmol) y  $K_2CO_3$  (23 g, 170 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla se agitó a 80 °C en atmósfera de  $N_2$  durante 2 h y después se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con salmuera (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (300 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (10,6 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,25-7,12 (3H, m), 6,15-5,99 (1H, m), 5,51-5,42 (1H, m), 5,38-5,32 (1H, m), 4,70 - 4,57 (2H, m).

Etapa (ii): 2-Alil-6-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (3)

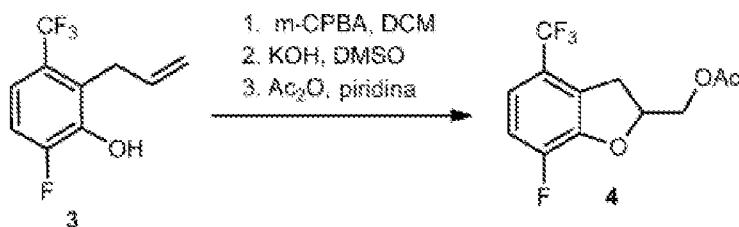


Una solución de 2-(aliloxi)-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (2) (10,6 g, 48,1 mmol) en N,N-dimetilanilina (20 ml) se agitó a 190 °C en atmósfera de  $N_2$  durante 24 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se vertió en HCl 1 M (100 ml). El producto

se extrajo con EtOAc (150 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se disolvió en EtOAc (50 ml) y se agitó con HCl al 10 % (200 ml) durante 15 minutos. Las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EtOAc (300 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (120 g, EtOAc al 0-5 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (3) (8,7 g, 82 %) en forma de un aceite de color rojo:  $m/z$  219 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,24-7,17 (1H, m), 7,08-7,00 (1H, m), 6,06-5,89 (1H, m), 5,53 (1H, s), 5,11-5,01 (2H, m), 3,63 - 3,51 (2H, m).

Etapa (iii): (7-Fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acetato de metilo (4)

10



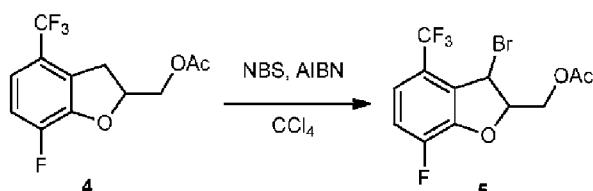
Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (13,3 g, 59,4 mmol) a una solución de 2-alil-6-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (3) (8,7 g, 40 mmol) en DCM y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. ac. (150 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{CO}_3$  al 10 % (400 ml) y salmuera (200 ml). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6-fluoro-2-(oxiran-2-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenol intermedio (7,6 g).

El intermedio se disolvió en DMSO (60 ml) y se trató con una solución de hidróxido de potasio (2,2 g, 38 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml). La mezcla se agitó después a TA durante 72 h. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (450 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (600 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio (7-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (7,1 g).

Este intermedio se disolvió en piridina (30 ml), se trató con anhídrido acético (3,7 ml, 39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 4 h. La mezcla se vertió lentamente en HCl ac. al 10 % (200 ml) y después el producto se extrajo con EtOAc (300 ml). La solución orgánica se lavó secuencialmente con HCl al 10 % acuoso (300 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (80 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (4) (2,5 g, 29 %) en forma de una solución de color amarillo pálido: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,08-7,05 (1H, m), 7,02-6,97 (1H, m), 5,19-5,12 (1H, m), 4,36-4,26 (2H, m), 3,50 (1H, dd), 3,18 (1H, dd), 2,07 (3H, s).

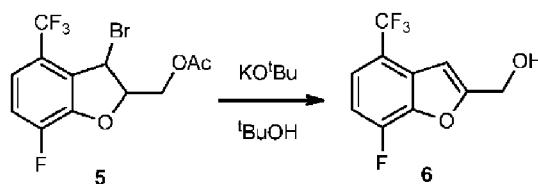
Etapa (iv): (3-Bromo-7-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acetato de metilo (5)

35



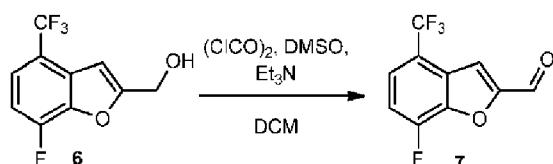
Se añadieron NBS (1,6 g, 8,8 mmol) y AIBN (19 mg, 0,12 mmol) a una solución de (7-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acetato de metilo (4) (2,5 g, 8,8 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (20 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 2 h, después a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, después se repartió entre  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{CO}_3$  ac. al 10 % (50 ml) y DCM (50 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante chromatografía en gel de sílice (120 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar acetato de (3-bromo-7-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (5) (2,4 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,24-7,13 (2H, m), 5,57-5,52 (1H, m), 5,41-5,31 (1H, m), 4,33-4,21 (1H, m), 4,16-4,04 (1H, m), 2,07 (3H, s).

Etapa (v): (7-Fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanol (6)



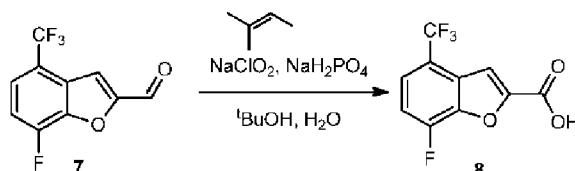
Una solución de *terc*-butóxido de potasio (1 M en *t*-BuOH) (10 ml, 10 mmol) se añadió a una solución de (5) (3-bromo-7-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)acetato de metilo (3,3 g, 9,2 mmol) en *t*-BuOH (20 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 1,5 h, después a refluo durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA, después se vertió en agua helada (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (300 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (6) (0,9 g, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\bullet$ : 7,47-7,43 (1H, m), 7,10-7,05 (1H, m), 6,90-6,89 (1H, m), 4,83 (2H, d), 2,02 (1H, t a).

*Etapa (vi): 7-Fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-carbaldehído (7)*



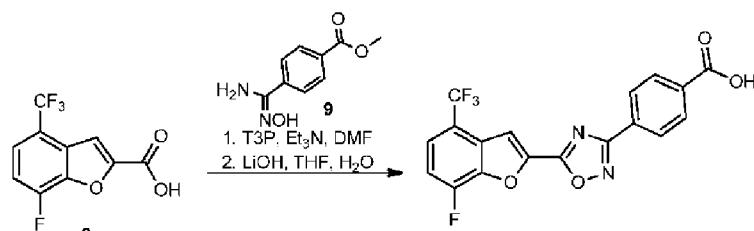
Una solución de cloruro de oxalilo (0,55 ml, 6,3 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a -78 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  y se trató con DMSO (0,893 ml, 12,6 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de (7-fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanol (6) (0,74 g, 3,2 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla continuó agitándose a -78 °C. Después de otros 45 min, se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,65 ml, 18,9 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA. La mezcla se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (50 ml), y la solución orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, EtOAc al 0-5 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (7) (0,66 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\bullet$ : 9,98 (1H, s), 7,77-7,71 (1H, m), 7,68-7,57 (1H, m), 7,39 - 7,30 (1H, m).

*Etapa (vii): Ácido 7-fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico (8)*



Una mezcla de  $\text{NaClO}_2$  (1,3 g, 14 mmol) y  $\text{NaH}_3\text{PO}_4$  (1,3 g, 11 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) se añadió a una mezcla agitada de 7-fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-carbaldehído (7) (0,36 g, 1,6 mmol) y 2-metilbut-2-eno (15 ml, 140 mmol) en *t*-BuOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac. (20 ml), seguido de salmuera (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (150 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante captura y liberación sobre SAX (10 g), eluyendo con ácido acético al 5 % en MeOH para proporcionar el compuesto del título (8) (0,39 g, 100 %):  $m/z$  247 [M-H]<sup>-</sup> ( $\text{EN}^-$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\bullet$ : 7,69-7,66 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,24 (1H, s a), protón ácido no observado.

*Etapa (viii): Ácido 4-(5-(7-fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-019)*

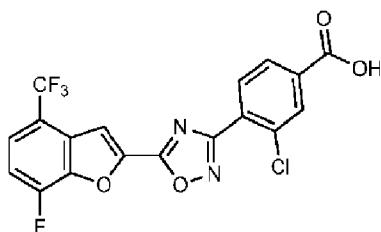


Una mezcla de ácido 7-fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico (8) (100 mg, 0,403 mmol), DIPEA (350  $\mu\text{l}$ , 2,02 mmol), 4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo (9) (117 mg, 0,605 mmol) y T3P (solución al 50 % en

EtOAc) (590  $\mu$ l, 1,01 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a TA durante 30 min, y después a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con más 4-(N'-hidroxicarbamimidilo)benzoato de metilo (9) (117 mg, 0,605 mmol) y T3P (solución al 50 % en EtOAc) (255  $\mu$ l, 0,436 mmol) y se calentó a 90 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a TA y se vertió sobre hielo/agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración. El sólido se suspendió en una mezcla de THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml). Se añadió LiOH (5 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA y se acidificó añadiendo HCl 1 M. El precipitado se recogió mediante filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (75 ml) y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se combinó con el sólido obtenido anteriormente y se purificó mediante captura y liberación en SAX (2 g). El material se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (2 mg, 2 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 391 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13,33 (1H, s a), 8,30-8,29 (1H, m), 8,22-8,13 (4H, m), 7,93-7,90 (1H, m), 7,78 - 7,73 (1H, m).

#### Síntesis 20

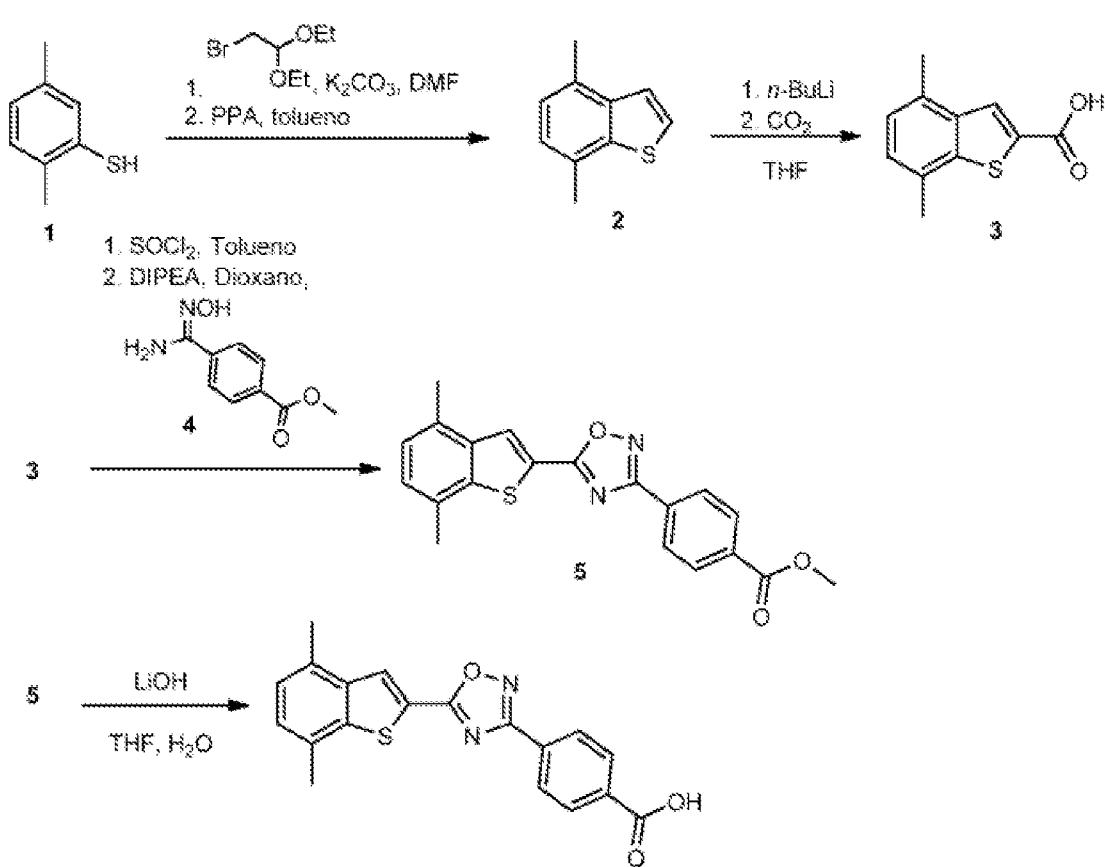
Ácido 3-cloro-4-(5-(7-fluoro-4-(trifluorometil)benzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-020)



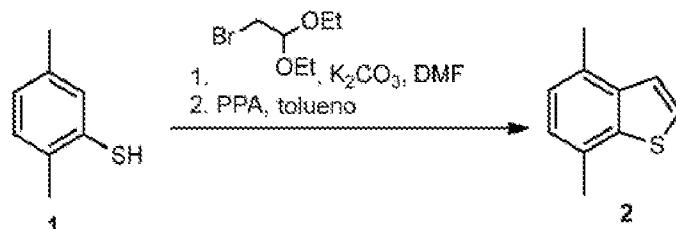
El compuesto del título (35 mg, 91 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-019) excepto por que se usó 3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidilo)benzoato de metilo en lugar de 4-(N'-hidroxicarbamimidilo)benzoato de metilo en la etapa (vii): m/z 425 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13,67 (1H, s a), 8,32-8,31 (1H, m), 8,23 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,75 (1H, t).

#### Síntesis 21

Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-021)

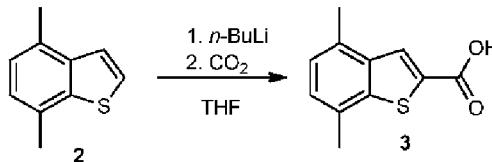


## Etapa (i): 4,7-Dimetilbenzo[b]tiofeno (2)



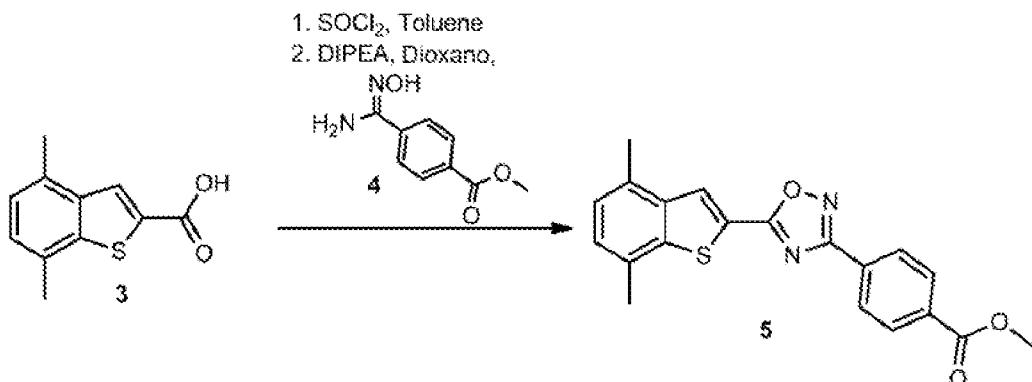
- 5 Una mezcla de 2,5-dimetilbencetol (1) (5,0 g, 36 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (9,0 ml, 58 mmol) y  $K_2CO_3$  (12,5 g, 90,0 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (100 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno anhidro (80 ml), se trató con ácido pirofosfórico (18,1 g, 102 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, después se vertió en agua (200 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y después se concentró al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, EtOAc al 0-5 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (3,7 g, 63 %) en forma de un aceite de color naranja:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) •: 7,74 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,13-7,05 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,47 (3H, s).
- 10
- 15

## Etapa (ii): Ácido 4,7-dimetilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3)



- 20 Una solución de 4,7-dimetilbenzo[b]tiofeno (2) (1,0 g, 6,2 mmol) en THF anhidro (20 ml) se agitó a -78 °C, en atmósfera de nitrógeno, antes de añadir *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos) (3,0 ml, 7,4 mmol) lentamente, gota a gota, de manera que la temperatura se mantuviera por debajo de -60 °C. Después de la adición, la mezcla continuó agitándose a -78 °C durante 45 min antes de verterse sobre dióxido de carbono sólido triturado (15,0 g, 341 mmol) y calentarse a TA con agitación. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaOH 2 M (50 ml). La fase acuosa se acidificó añadiendo HCl conc. y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml). La solución orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 4,7-dimetilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3) (570 mg, 42 %) en forma de un sólido de color crema: m/z 207 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 205 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) •: 13,44 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,18 (1H, d), 2,58 (3H, s), 2,47 (3H, s).
- 25
- 30

## Etapa (iii): 4-(5-(4,7-Dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5)

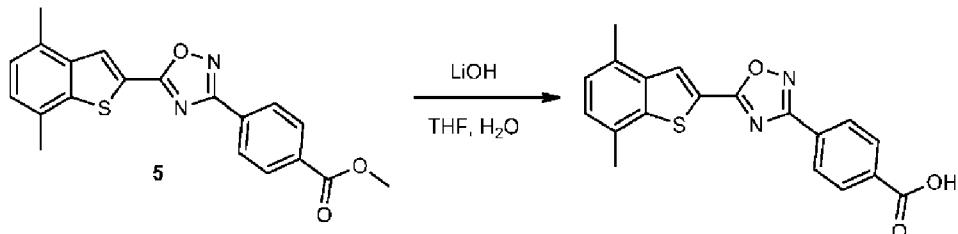


- 35 Una mezcla de ácido 4,7-dimetilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3) (100 mg, 0,5 mmol) y cloruro de tionilo (106  $\mu$ l, 1,45 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h, después a 95 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y después los compuestos volátiles se retiraron al vacío y se coevaporaron con tolueno (2 x 3 ml). El sólido de color amarillo resultante se disolvió en dioxano (3 ml) y se añadió a una mezcla de DIPEA (169  $\mu$ l, 0,968 mmol) y 4-(N'-hidroxicarbamido) benzoato de metilo (4) (94 mg, 0,484 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 17 h, después a 90 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se diluyó con MeOH (5 ml) y se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió, se lavó con MeOH (5 ml) y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título
- 40

(5) (128 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 365 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 8,53 (1H, s), 8,21 (2H, d), 8,15 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,25 (1H, d), 3,90 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,53 (3H, s).

Etapa (iv): Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-021)

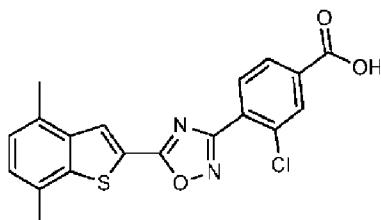
5



El compuesto del título (109 mg, 90 %) se preparó a partir de 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (v) para (BHBA-001): m/z 351 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 349 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 13,32 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,22 (2H, d), 8,15 (2H, d), 7,32 (1H, d), 7,27 (1H, d), 2,66 (3H, s), 2,54 (3H, s).

### Síntesis 22

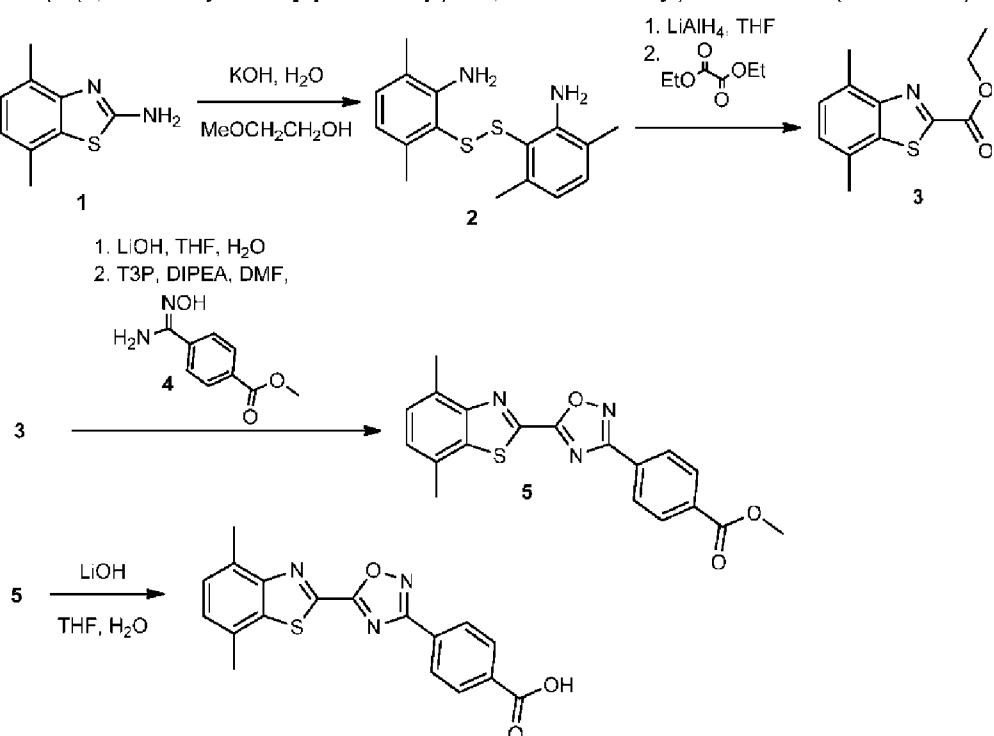
15 Ácido 3-cloro-4-(5-(4,7-dimetilbenzo[b]tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-022)



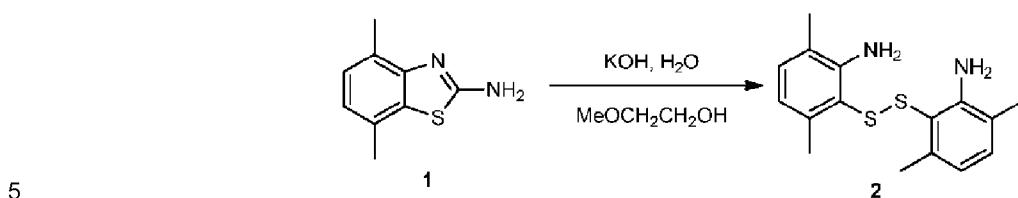
20 El compuesto del título (73 mg, 81 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-021) excepto por que se usó 3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo en lugar de 4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo en la etapa (iii): m/z 385 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 383 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 13,67 (1H, s a), 8,59 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,14 (1H, d), 8,11-8,06 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,27 (1H, d), 2,66 (3H, s), 2,54 (3H, s).

25 Síntesis 23

Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-027)

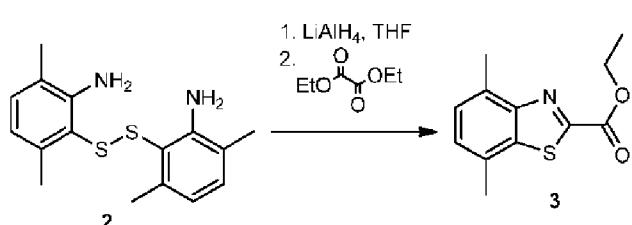


Etapa (i): 6,6'-Disulfanodietilbis(2,5-dimetilanilina) (2)



Una mezcla de 4,7-dimetylbenzo[d]tiazol-2-amina (1) (1,0 g, 5,6 mmol) y KOH (6,0 g, 110 mmol) en una mezcla de H<sub>2</sub>O (6,0 ml) y 2-metoxietanol (6 ml) se sometió a refluro en atmósfera de nitrógeno durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la suspensión se decantó. El residuo gelatinoso se lavó con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Los extractos se neutralizaron con ácido acético (3 ml) y la fase orgánica se separó. La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, DCM al 0-100 % en EtOAc) para proporcionar 6,6'-disulfanodietilbis(2,5-dimetilanilina) (2) (0,55 g, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo: m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) •: 6,91 (2H, d), 6,47 (2H, d), 4,32 (4H, s), 2,12 (6H, s), 2,09 (6H, s).

Etapa (ii): 4,7-Dimetylbenzo[d]tiazol-2-carboxilato de etilo (3)

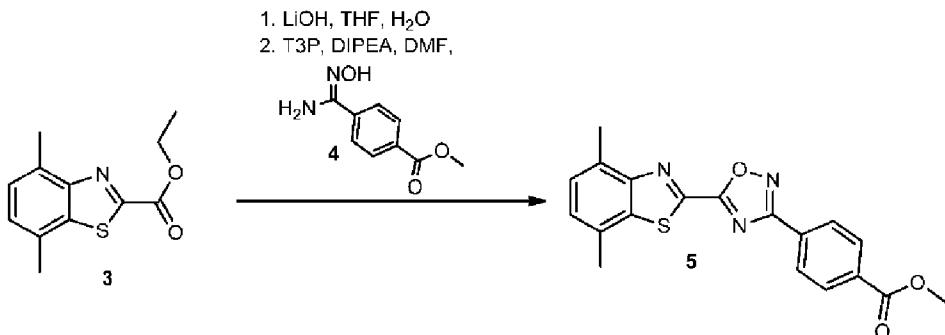


Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF) (0,86 ml, 0,86 mmol) gota a gota a una solución de 2-((2,5-dimetilfenil)disulfanil)-3,6-dimetilanilina (2) (0,5 g, 1,7 mmol) en THF anhídrico (10 ml, 120 mmol) a TA en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, después de lo cual se añadió una porción adicional de LiAlH<sub>4</sub> (0,86 ml, 0,86 mmol). Despues de 18 h adicionales, la mezcla se cargó de nuevo con LiAlH<sub>4</sub> (0,86 ml, 0,86 mmol) y se agitó durante 1 h adicional. La reacción se inactivó añadiendo agua con precaución, seguido de solución saturada de cloruro de amonio (30 ml). El producto se extrajo con EtOAc (150 ml) y la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se combinó con oxalato de dietilo (5,0 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a 170 °C en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mayor parte (80-90 %) del oxalato de dietilo se retiró mediante destilación Kugelrohr a

presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, DCM al 0-100 %-isohexano) para proporcionar 4,7-dimetilbenzo[d]tiazol-2-carboxilato de etilo (3) (0,1 g, 34 %) en forma de un aceite de color pardo: m/z 236 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 7,43-7,30 (2H, m), 4,45 (2H, c), 2,67 (3H, s), 2,53 (3H, s), 1,38 (3H, t).

5

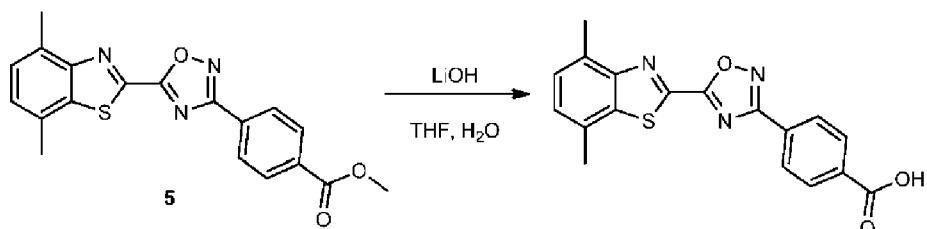
*Etapa (iii):* 4-(5-(4,7-Dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5)



- 10 Una mezcla de 4,7-dimetilbenzo[d]tiazol-2-carboxilato de etilo (5) (85 mg, 0,36 mmol) y LiOH (2 M en H<sub>2</sub>O) (180 µl, 0,36 mmol) en THF (1 ml) se agitó a TA durante 20 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF anhidra (1 ml) y se trató con T3P (al 50 % en EtOAc) (459 µl, 0,722 mmol), 4-(N'-hidroxicarbamimidilo)benzoato de metilo (4) (140 mg, 0,722 mmol) y DIPEA (189 µl, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min, después se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con MeOH (20 ml) y agua (5 ml). El sólido resultante se recogió, se lavó con MeOH (5 ml) y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (5) (23 mg, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color beige: m/z 366 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 8,27 (2H, d), 8,19 (2H, d), 7,46 (1H, d), 7,42 (1H, d), 3,92 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,60 (3H, s).
- 15

*Etapa (iv):* Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-027)

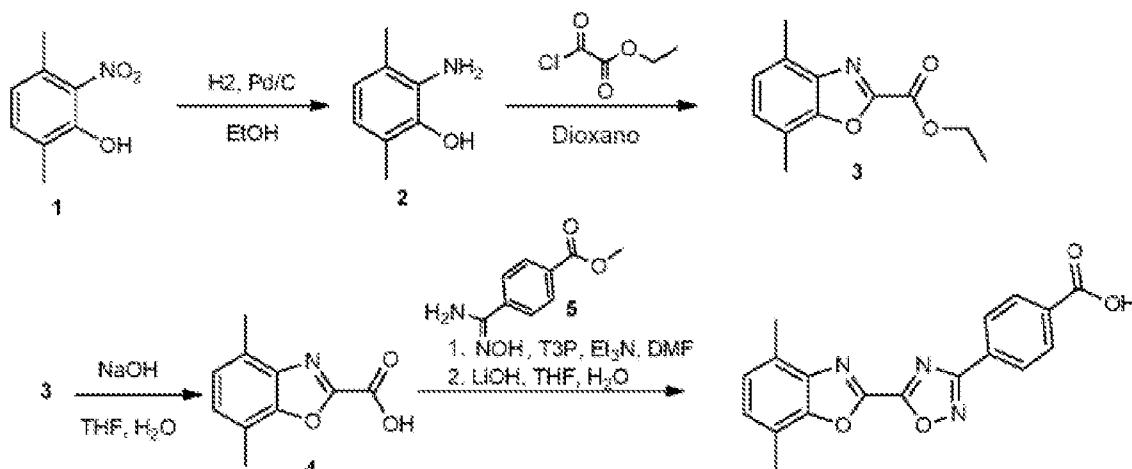
20



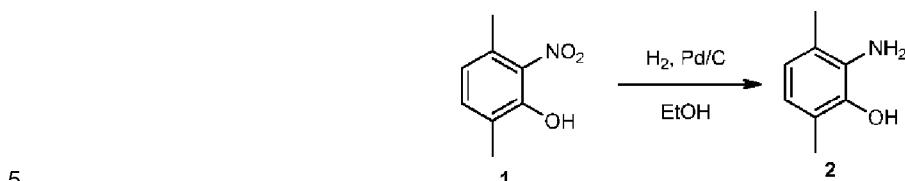
- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001): m/z 352 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 350 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 13,35 (1H, s a), 8,25 (2H, d), 8,17 (2H, d), 7,47 (1H, d), 7,42 (1H, d), 2,75 (3H, s), 2,60 (3H, s).

#### Síntesis 24

- 30 Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-023)

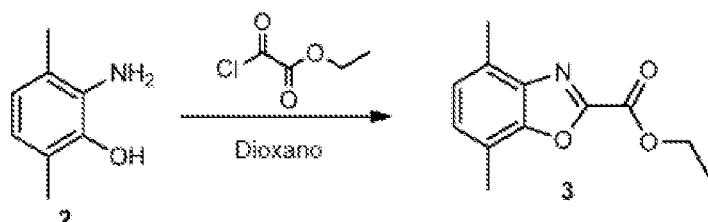


Etapa (i): 2-Amino-3,6-dimetilfenol (2)



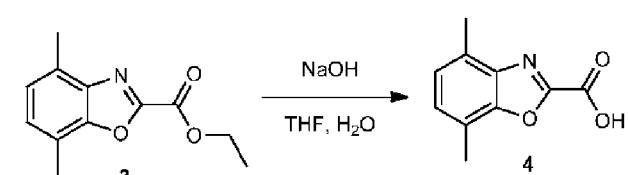
Se disolvió 3,6-dimetil-2-nitrofenol (1) (2,75 g, 16,5 mmol) en etanol (165 ml) y se hizo pasar a través de un cartucho Thales 'H-cube' (Pd al 10 %/C) a un caudal de 1 ml/min a 40 °C en modo H<sub>2</sub> completo. La solución se concentró después al vacío para proporcionar el compuesto del título (2) (2,35 g, 94 %): m/z 138 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • : 6,66-6,58 (1H, m), 6,58-6,49 (1H, m), 4,70 (1H, s a), 3,58 (2H, s a), 2,19 (3H, s), 2,16 (3H, s).

Etapa (ii): 4,7-Dimetilbenzo[d]oxazol-2-carboxilato de etilo (3)



Una mezcla de 2-amino-3,6-dimilfenol (2) (1,8 g, 13 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml), se trató con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,5 ml, 13 mmol) y la mezcla se calentó a 190 °C en el microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La solución orgánica se concentró al vacío sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (3) (1,75 g, 61 %) en forma de un sólido de color crema pálido: m/z 220 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 7,30 (1H, d), 7,21 (1H, d), 4,45 (2H, c), 2,53 (3H, s), 2,48 (3H, s), 1,38 (3H, t).

Etapa (iii): Ácido 4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-carboxílico (4)

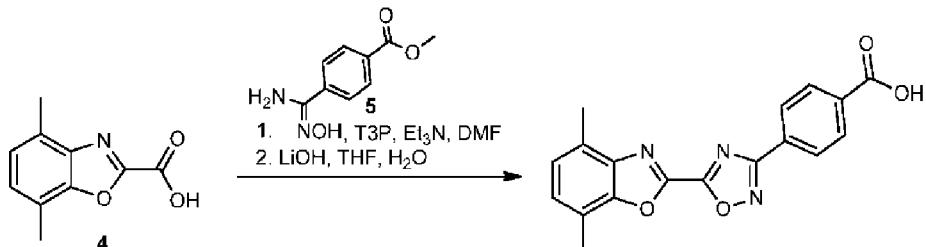


Se disolvió 4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-carboxilato de etilo (3) (1,75 g, 7,98 mmol) en THF (20 ml) y se trató con NaOH (2 M en MeOH) (4,79 ml, 9,58 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se diluyó con agua y se acidificó añadiendo HCl 1 M. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4) (1,3 g, 87 %) en

forma de un sólido de color blanco: m/z 192 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) •: 8,67 (1H, s), 7,15-7,07 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,46 (3H, s).

Etapa (iv): 4-(5-(4,7-Dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (BHBA-023)

5

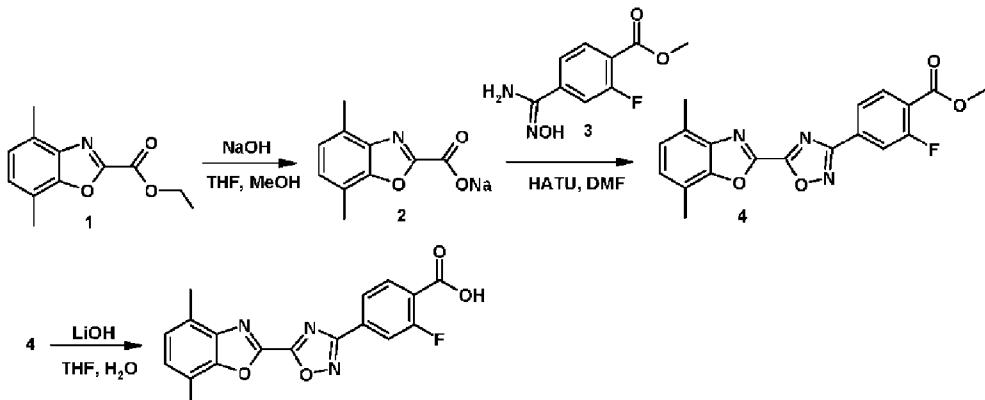


Una mezcla de ácido 4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-carboxílico (4) (500 mg, 2,62 mmol), DIPEA (914  $\mu$ l, 5,23 mmol), 4-(*N*<sup>1</sup>-hidroxicarbamimidilo)benzoato de metilo (5) (508 mg, 2,62 mmol) y T3P (solución al 50 % en EtOAc) (3,1 ml, 5,2 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante 90 min, después a 90 °C durante 18 h y a 105 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (30 ml). La solución orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 M (60 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, EtOAc al 0-100 % en isohexano). El residuo se suspendió en THF (4 ml), se trató con LiOH ac. 2 M (753  $\mu$ l, 1,51 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se acidificó añadiendo HCl 1 M y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con MeOH (10 ml) y Et<sub>2</sub>O (10 ml). El sólido se recristalizó a partir de una mezcla de tolueno y MeCN y después se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 10 %): m/z 391 [M-H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) •: 13,36 (1H, s a), 8,28 (2H, d), 8,18 (2H, d), 7,38 (1H, d), 7,30 (1H, d), 2,61 (3H, s), 2,57 (3H, s).

20

### Síntesis 25

Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico (BHBA-026)



25

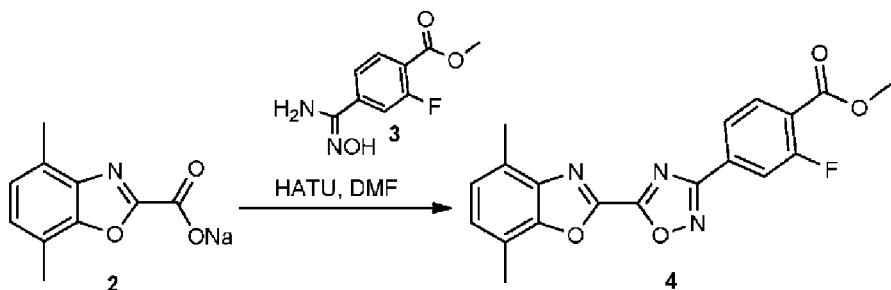
Etapa (i): 4,7-Dimetilbenzo[d]oxazol-2-carboxilato de sodio (2)

30

Se disolvió 4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-carboxilato de etilo (1) (1,1 g, 3,0 mmol) en THF (3 ml), se trató con NaOH 2 M en MeOH (3,0 ml, 6,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con Et<sub>2</sub>O (75 ml). La fase acuosa se concentró al vacío y el residuo se trituró con una mezcla 3:1 de Et<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (20 ml) para proporcionar el compuesto del título (2) (515 mg, 76 %) en forma de un sólido de color pardo: m/z 192 [M-Na+2H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) •: 7,07 (1H, d), 7,02 (1H, d), 2,48 (3H, s), 2,43 (3H, s).

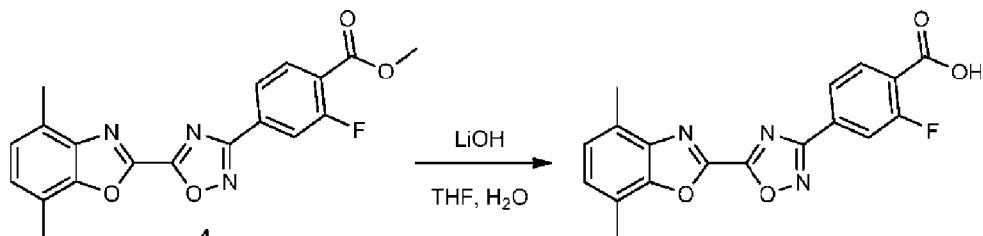
35

Etapa (ii): 4-(5-(4,7-Dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo (4)



Una mezcla de 4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-carboxilato de sodio (2) (130 mg, 0,579 mmol) y HATU (242 mg, 0,637 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a TA y se añadió 2-fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo (3) (141 mg, 0,579 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y después a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con MeOH (5 ml) y agua (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (30 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10 % en isohexano para proporcionar el compuesto del título (4) (25 mg, 11 %): m/z 368 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • : 8,10-8,09 (2H, m), 8,04 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,18 (1H, d), 3,97 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,60 (3H, s).

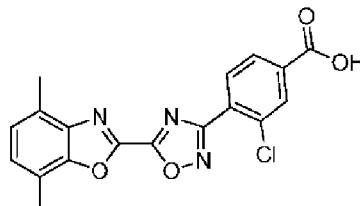
*Etapa (iii):* Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-fluorobenzoico (BHBA-026)



Una mezcla de 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-fluorobenzoato de metilo (4) (22 mg, 0,06 mmol) y LiOH 2 M (35  $\mu$ l, 0,07 mmol) en THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió HCl 1 M acuoso (75  $\mu$ l) seguido de agua (2 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2 ml). Después, el sólido se sumergió en DCM:isohexano (9:1, 2 ml), se recogió mediante filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (9 mg, 44 %): m/z 354 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 352 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 13,64 (1H, s a), 8,15-8,04 (2H, m), 8,00 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,31 (1H, d), 2,61 (3H, s), 2,56 (3H, s).

### Síntesis 26

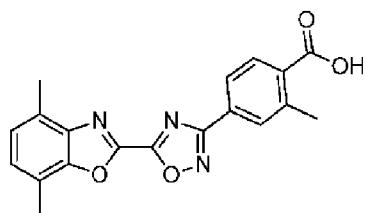
Ácido 3-cloro-4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoico (BHBA-024)



El compuesto del título (26 mg, 42 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-026) excepto por que se usó 3-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoyl)benzoato de metilo en la *etapa (iii)*: m/z 370 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 368 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 13,71 (1H, s a), 8,26 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,15-8,09 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,31 (1H, d), 2,61 (3H, s), 2,56 (3H, s).

### Síntesis 27

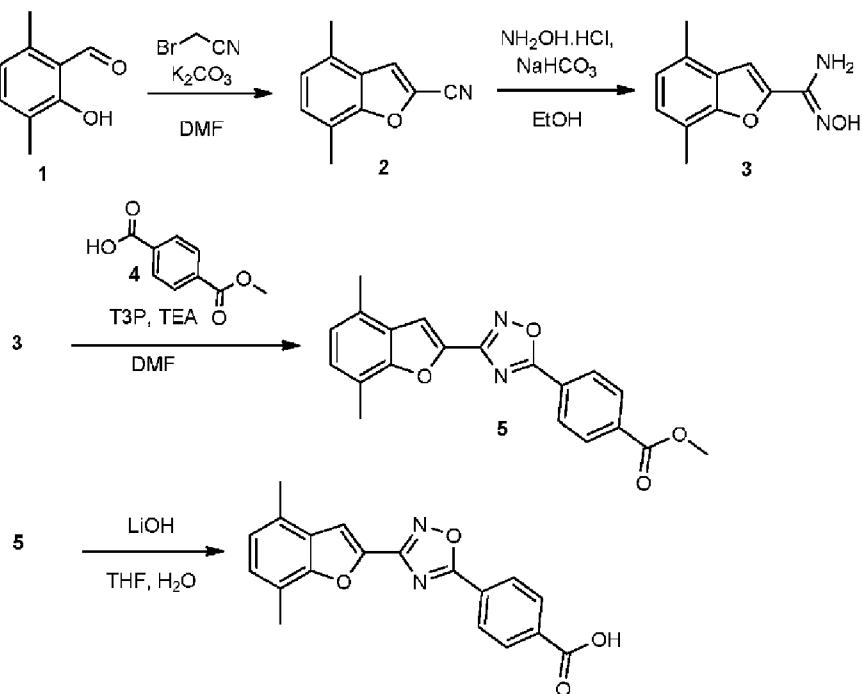
Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzo[d]oxazol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-metilbenzoico (BHBA-025)



El compuesto del título (7 mg, 19 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-026) excepto por que se usó 2-metil-4-(*N'*-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo en la etapa (iii): m/z 350 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 348 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 13,23 (1H, s a), 8,13-7,97 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,30 (1H, d), 2,65 (3 H, s), 2,61 (3 H, s), 2,56 (3H, s).

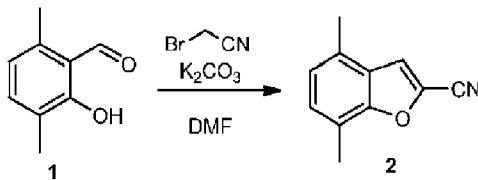
#### Síntesis 28

10 Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoico (BHBA-028)



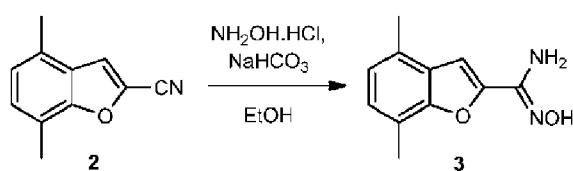
#### Etapa (i): 4,7-Dimetilbenzofurano-2-carbonitrilo (2)

15



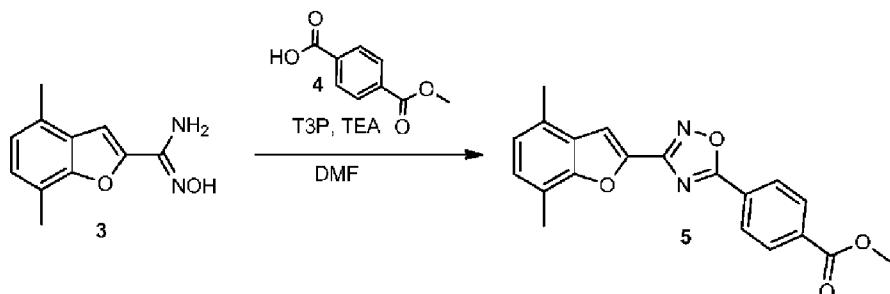
Se añadió 2-bromoacetonitrilo (2,0 g, 17 mmol) gota a gota a una mezcla agitada de 2-hidroxi-3,6-dimetilbenzaldehído (1) (2,0 g, 13 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,7 g, 27 mmol) en DMF anhidra (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 75 min. La mezcla se enfrió a TA, se vertió sobre hielo picado y después se extrajo con Et<sub>2</sub>O (120 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con isohexano para proporcionar 4,7-dimetilbenzofurano-2-carbonitrilo (2) (1,7 g, 67 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • : 7,46 (1H, s), 7,18 (1H, d), 7,04 (1H, d), 2,54 - 2,43 (6H, m).

25 Etapa (ii): *N'*-Hidroxi-4,7-dimetilbenzofurano-2-carboximidamida (3)



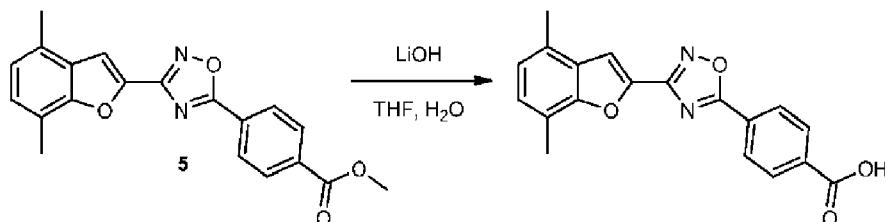
Una mezcla de 4,7-dimetilbenzofuran-2-carbonitrilo (2) (2,0 g, 12 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,22 g, 17,5 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (2,9 g, 35 mmol) en  $\text{EtOH}$  (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió después a TA y el sólido inorgánico se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se disolvió en  $\text{EtOAc}$  (100 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (30 ml) y agua (30 ml). La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar N'-hidroxi-4,7-dimetilbenzofuran-2-carboximidamida (3) (1,6 g, 50 %) en forma de un sólido de color pardo pegajoso:  $m/z$  205 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ ).

10 *Etapa (iii): 4-(3-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo (5)*



15 Una mezcla de N'-hidroxi-4,7-dimetilbenzofuran-2-carboximidamida (3) (300 mg, 1,47 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (4) (265 mg, 1,47 mmol), T3P (al 50 % en  $\text{EtOAc}$ ) (2,16 ml, 3,67 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,02 ml, 7,34 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 90 min, después a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA y se añadió agua (15 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  y después con metanol para proporcionar el compuesto del título (5) (200 mg, 39 %) en forma de un sólido de color pardo:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,35 (2H, d), 8,22 (2H, d), 7,89 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,07 (1H, d), 3,93 (3H, s), 2,54 (3H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofurano quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

20 *Etapa (iv): Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (BHBA-028)*

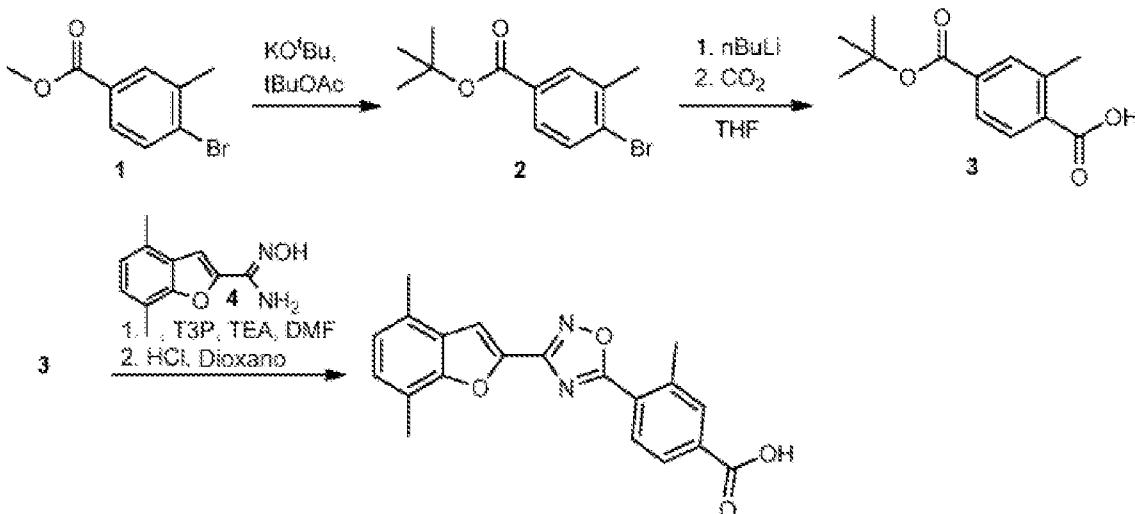


25 El compuesto del título (95 mg, 49 %) se preparó a partir de 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001):  $m/z$  333 [ $\text{M}-\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13,47 (1H, s a), 8,32 (2H, d), 8,20 (2H, d), 7,90 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,07 (1H, d), 2,54 (3H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofurano quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

### Síntesis 29

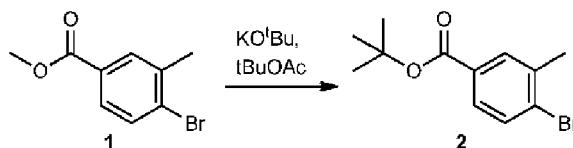
Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilbenzoico (BHBA-029)

35



Etapa (i): 4-Bromo-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (2)

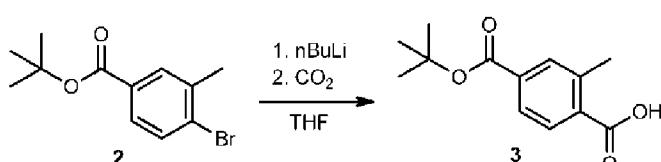
5



Una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (1) (5,0 g, 22 mmol), KOtBu (4,9 g, 44 mmol) y acetato de *terc*-butilo (51 g, 440 mmol) se agitó a TA en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La solución orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (4,5 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • : 7,83 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,57-7,55 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,59 (9H, s).

Etapa (ii): Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilbenzoico (3)

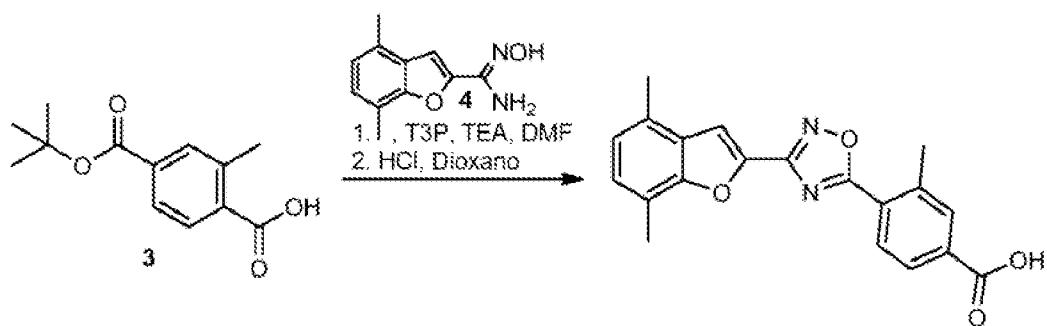
15



Una solución agitada de 4-bromo-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (2) (3,6 g, 13 mmol) en THF anhídrico (60 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se trató gota a gota con n-butil-litio (1,6 M en hexanos) (10,4 ml, 16,6 mmol) durante 30 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, después se calentó a -30 °C mientras burbujeaba CO<sub>2</sub> gaseoso (sublimado de hielo seco y burbujeado a través de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.). Después de 30 min, la mezcla se calentó a TA y después se inactivó mediante la adición de solución de NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (20 ml). La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 1 M y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (200 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, 0-50 % (AcOH al 0,15 % en EtOAc) en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (3) (0,5 g, 16 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 235 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • : 8,08 (1H, d), 7,88-7,85 (2H, m), 2,69 (3H, s), 1,61 (9H, s). No se observó el protón del ácido carboxílico.

Etapa (iii): Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilbenzoico (BHBA-029)

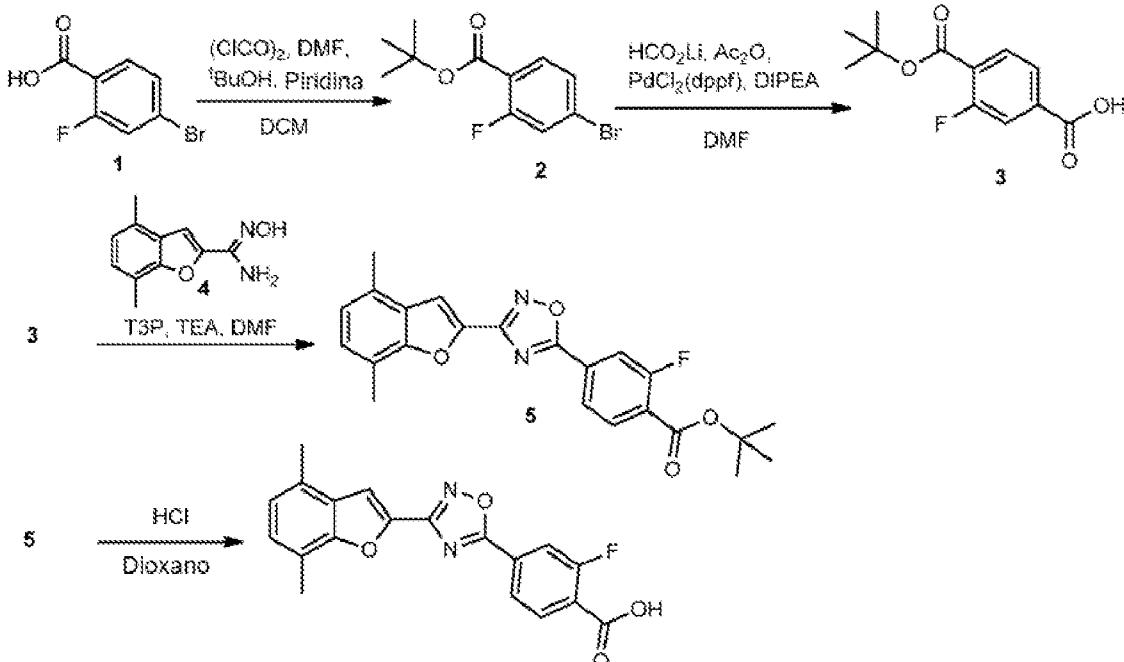
30



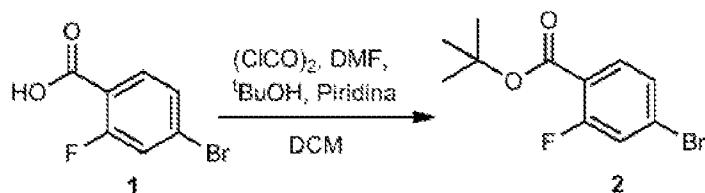
Una mezcla de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-2-metilbenzoico (3) (100 mg, 0,423 mmol), T3P (al 50 % en EtOAc) (0,623 ml, 1,06 mmol), N'-hidroxi-4,7-dimetilbenzofurano-2-carboximidamida (4) (86 mg, 0,42 mmol) y TEA (0,295 ml, 2,12 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 90 min, después a 90 °C durante 18 h. Se añadieron porciones adicionales de N'-hidroxi-4,7-dimetilbenzofurano-2-carboximidamida (4) (86 mg, 0,423 mmol), TEA (0,295 ml, 2,12 mmol) y T3P al 50 % en EtOAc (0,623 ml, 1,058 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h adicionales. La mezcla se enfrió a TA y se repartió entre EtOAc (90 ml) y agua (15 ml). La solución orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 M y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, EtOAc al 0-30 % en isohexano) para proporcionar el intermedio parcialmente purificado. El material se suspendió en HCl 4 M en dioxano (2,5 ml, 9,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h, después a 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trituró con MeCN para proporcionar ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilbenzoico (18 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 349 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 347 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,42 (1H, s a), 8,25 (1H, d), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,07 (1H, d), 2,79 (3H, s), 2,53 (3H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofurano quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

### Síntesis 30

Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoico (BHBA-033)

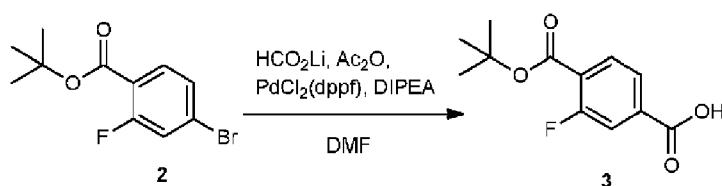


Etapa (i): 4-Bromo-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (2)



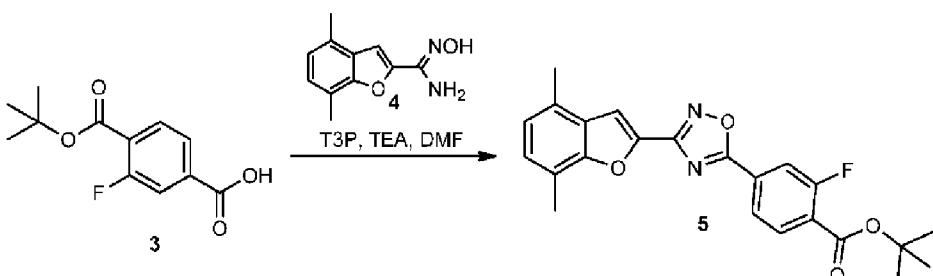
Se suspendió ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1) (10 g, 46 mmol) en DCM (100 ml), se trató con cloruro de oxalilo (12,0 ml, 137 mmol) seguido de DMF (36  $\mu$ l, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo que se redissolvió en THF y se añadió gota a gota a una mezcla de piridina (5,5 ml, 68 mmol) y <sup>t</sup>BuOH (8,7 ml, 91 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó después a TA y se agitó a TA durante 18 h, después a 50 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a TA, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (9,3 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro:  $^1$ H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,76-7,72 (1H, m), 7,34-7,28 (2H, m), 1,58 (9H, s).

Etapa (ii): Ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-3-fluorobenzoico (3)



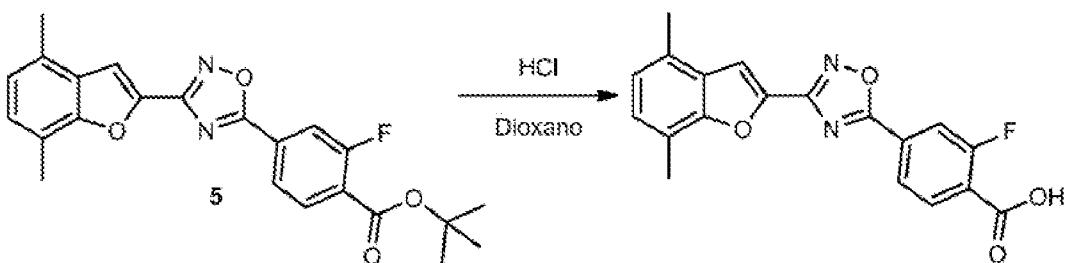
Se agitaron formiato de litio (1,3 g, 25 mmol), DIPEA (2,9 ml, 17 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (1,6 ml, 17 mmol) juntos en DMF (23 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. Se añadió una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (2) (2,3 g, 8,4 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,6 g, 0,8 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, EtOAc al 0-50 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (3) (500 mg, 23 %) en forma de un sólido de color verde pálido: m/z 239 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>);  $^1$ H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,97-7,89 (2H, m), 7,84-7,81 (1H, m), 1,61 (9H, s). No se observó el protón del ácido carboxílico.

Etapa (iii): 4-(3-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (5)



Se preparó 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (5) (80 mg, 26 %) a partir de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-3-fluorobenzoico (3) y N'-hidroxi-4,7-dimetilbenzofuran-2-carboximidamida (4) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (iv) para (BHBA-001):  $^1$ H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,13-8,06 (3H, m), 7,91 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,07 (1H, d), 2,53 (3H, s), 1,58 (9H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofuran quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

Etapa (iv): Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoico (BHBA-033)

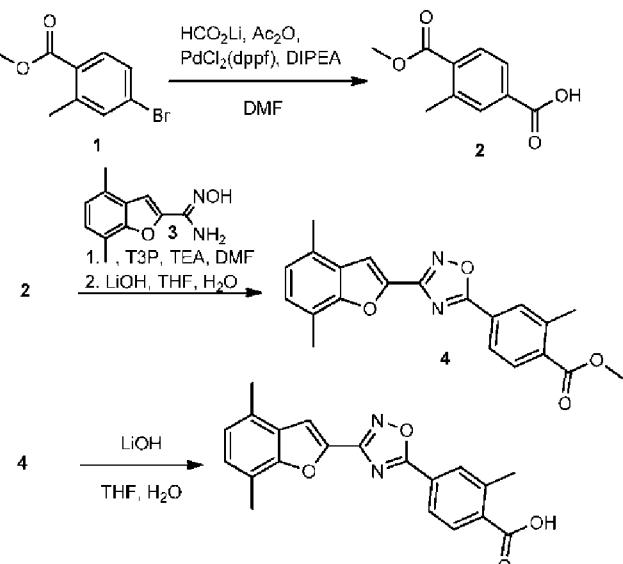


Se trató 4-(3-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (5) (80 mg, 0,20 mmol) con HCl 4 M en dioxano (5,0 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, 0-100 % [EtOAc AcOH al 0,1 %] en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 353 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 351 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) •: 13,78 (1H, s a), 8,15-8,06 (3H, m), 7,89 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,06 (1H, d), 2,53 (3H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofurano quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

10

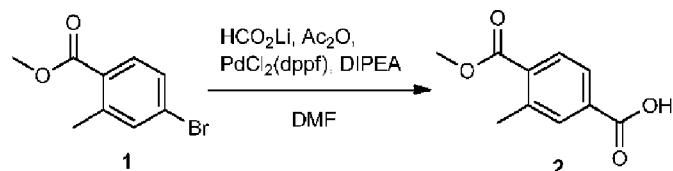
### Síntesis 31

Ácido 4-(3-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-metilbenzoico (BHBA-032)



15

Etapa (i): Ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico (2)

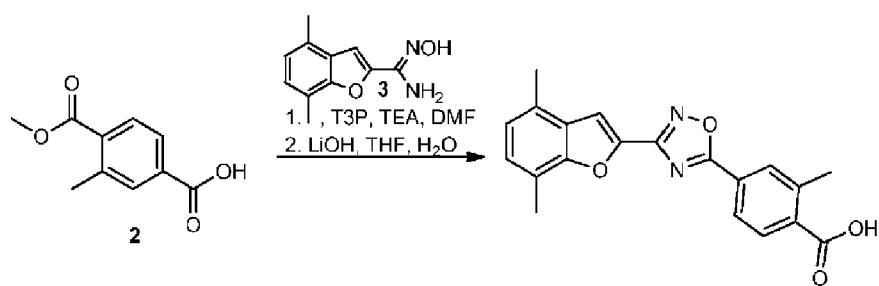


20

El compuesto del título (2) (2 g, 47 %) se preparó a partir de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (1) usando un procedimiento esencialmente igual al de la etapa (ii) para (BHBA-033): m/z 195 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 193 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) •: 7,98-7,95 (3H, m), 3,91 (3H, s), 2,63 (3H, s).

25

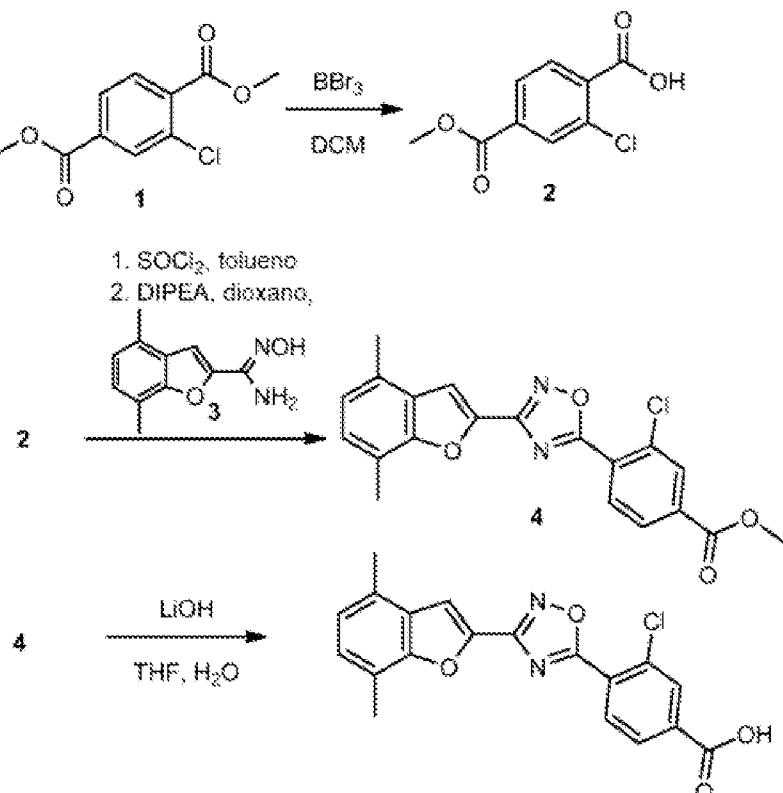
Etapa (ii): Ácido 4-(3-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-metilbenzoico (BHBA-032)



Una mezcla de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico (2) (314 mg, 1,62 mmol), *N*-hidroxi-4,7-dimetilbenzofuran-2-carboximidamida (3) (300 mg, 1,47 mmol), y DIPEA (513  $\mu$ l, 2,94 mmol) en DMF (20 ml) se trató con T3P (50 % en EtOAc) (1,7 ml, 2,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y HCl 1 M (50 ml) y las fases se separaron. La solución orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 M (50 ml), solución sat. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (1 ml) y se trató con LiOH 2 M (1 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h, después se acidificó mediante la adición de HCl 1 M. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con MeOH, después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco:  $m/z$  349 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ ), 347 [ $\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{EN}^-$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13,35 (1H, s a.), 8,14 (1H, s), 8,11-8,09 (1H, m), 8,05-8,03 (1H, m), 7,88 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,07 (1H, d), 2,64 (3H, s), 2,53 (3H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofuran quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

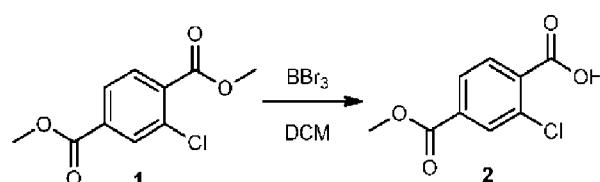
15 Síntesis 32

Ácido 3-cloro-4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (BHBA-031)



20

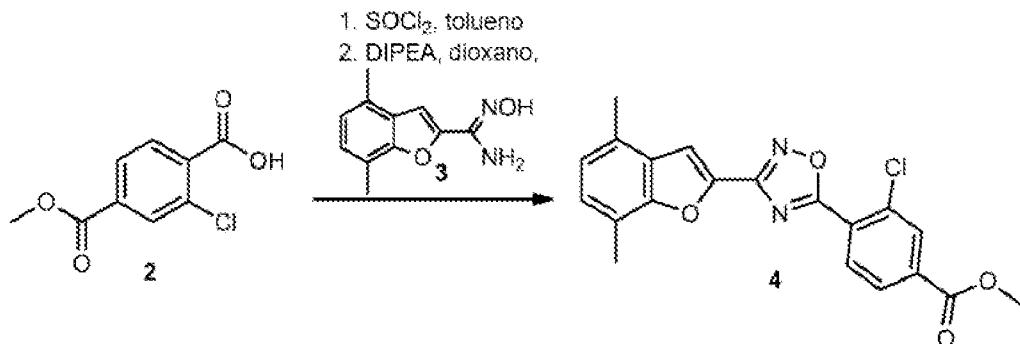
Etapa (i): Ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico (2)



Una solución de 2-cloroftalato de dimetilo (2,5 g, 11 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió a -5 °C y se trató con  $\text{BBr}_3$  (1 M en DCM) (11 ml, 11 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla se calentó después a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla se vertió en hielo, se calentó a TA y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  sólido. La solución ac. se lavó con EtOAc (50 ml), se acidificó añadiendo HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (160 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, 0-10 % [MeOH AcOH al 5 %] en DCM) para proporcionar el compuesto del título (2) (1,5 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 215 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ ), 213 [ $\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{EN}^-$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) • : 13,79 (1H, s a), 8,00-7,95 (2H, m), 7,90-7,88 (1H, m), 3,89 (3H, s).

10

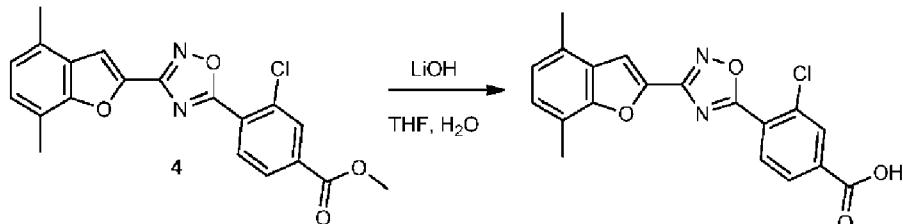
*Etapa (ii): 3-Cloro-4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo (4)*



15 Se preparó 3-cloro-4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo (4) (174 mg, 49 %) a partir de ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico (2) y *N*'-hidroxi-4,7-dimetilbenzofuran-2-carboximidamida (3) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (iii)* para (BHBA-005): m/z 383 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) • : 8,28-8,26 (2H, m), 8,10 (1H, dd), 7,65 (1H, s), 7,13 (1H, d), 7,02 (1H, d), 4,00 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,55 (3H, s).

20

*Etapa (iii): Ácido 3-cloro-4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (BHBA-031)*

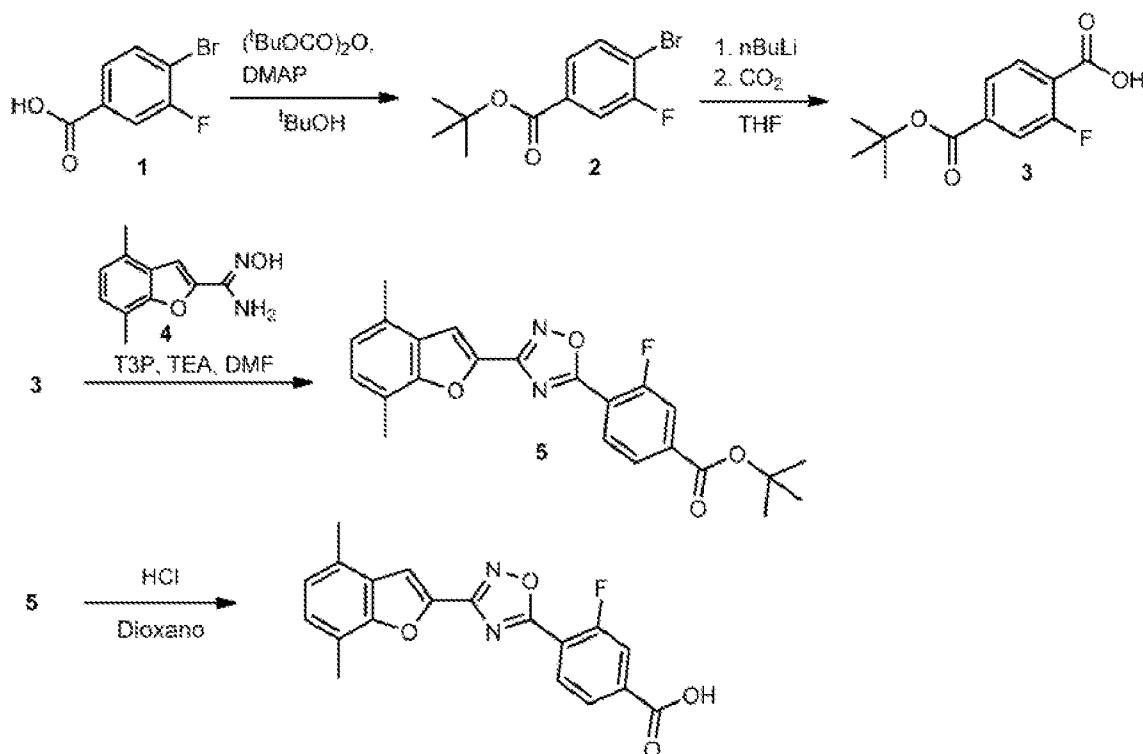


25 El compuesto del título (155 mg, 92 %) se preparó a partir de 3-cloro-4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de metilo (4) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001): m/z 367 [ $\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{EN}^-$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) • : 13,80 (1H, s a), 8,35 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,91 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,08 (1H, d), 2,54 (3H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofuran quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

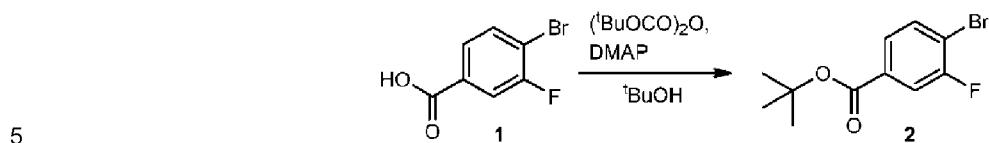
30

Síntesis 33

Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluorobenzoico (BHBA-030)

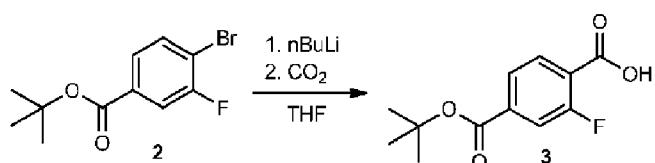


Etapa (i): 4-Bromo-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo (2)



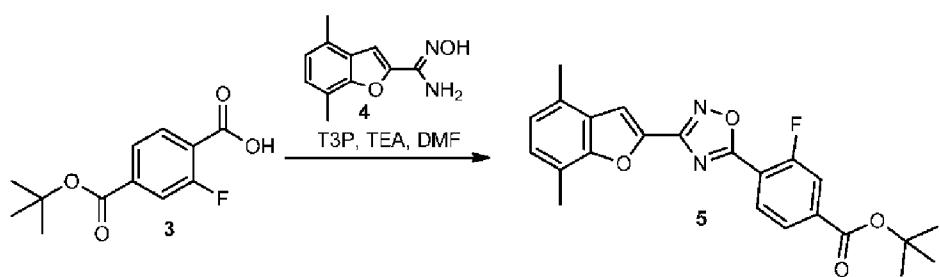
Una mezcla de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (2 g, 9 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,0 g, 18 mmol) y DMAP (0,33 g, 2,7 mmol) en tBuOH (30 ml) se agitó a 60 °C durante 2,5 h. La mezcla se cargó con otra porción de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,0 g, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min adicionales. La mezcla se enfrió a TA y después se agitó con amoníaco (5 % en MeOH) (7,8 ml, 18 mmol) durante 10 min. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, EtOAc al 0-20 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (2) (2,4 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7,86 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 1,54 (9H, s).

Etapa (ii): Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorobenzoico (3)



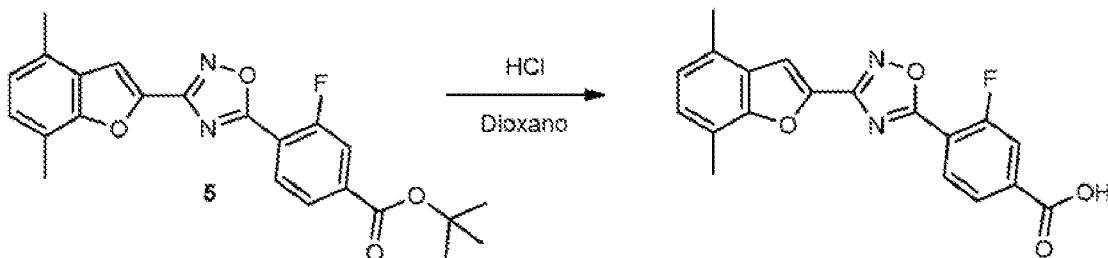
Se añadió *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos) (1,5 ml, 2,4 mmol) gota a gota a una solución de 4-bromo-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo (2) (0,50 g, 1,8 mmol) en THF anhídrico (5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 45 min, después se vertió sobre CO<sub>2</sub> sólido triturado (3,2 g, 73 mmol) y después se calentó lentamente a TA con agitación. La mezcla se repartió entre EtOAc (40 ml) y solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5 % (30 ml). La fase acuosa se acidificó mediante la adición de HCl 1 M y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3) (168 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color amarillo: m/z 239 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 13,59 (1H, s a), 7,97 (1H, t), 7,78 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 1,55 (9H, s).

Etapa (iii): 4-(3-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo (5)



Se preparó 4-(3-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo (5) (90 mg, 32 %) a partir de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fluorobenzoico (3) y *N'*-hidroxi-4,7-dimethylbenzofuran-2-carboximidamida (4) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (iv)* para (BHBA-001): m/z 409 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) •: 8,35 (1H, t), 7,96 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,89 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,06 (1H, d), 2,53 (3H, s), 1,59 (9H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofuran quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

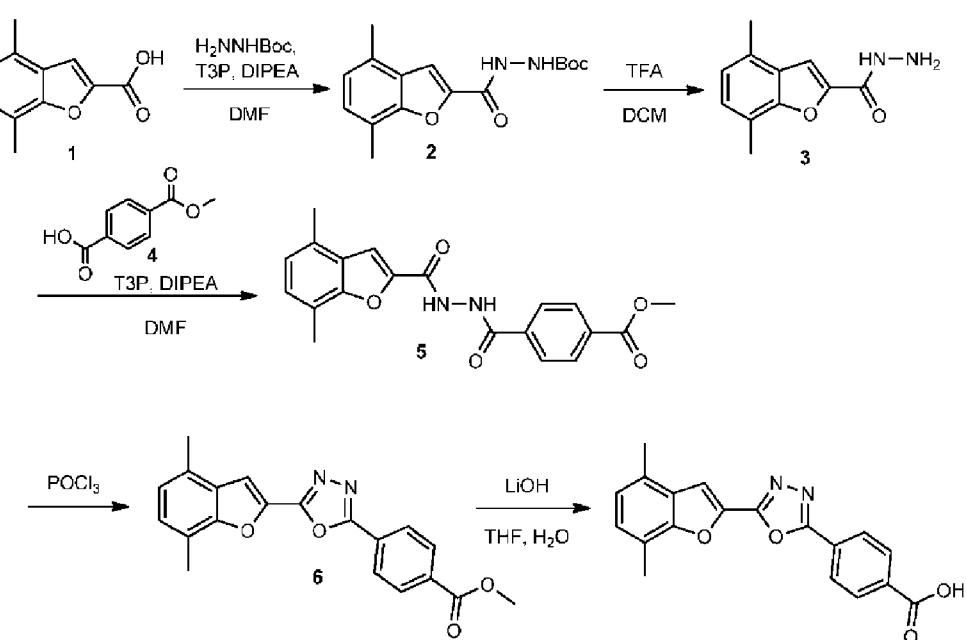
*Etapa (iv):* Ácido 4-(3-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluorobenzoico (BHBA-030)



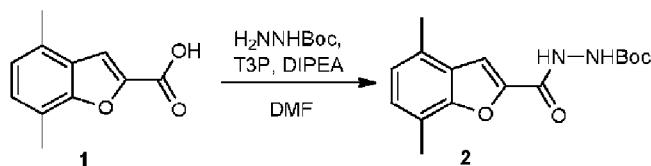
El compuesto del título (51 mg, 66 %) se preparó a partir de 4-(3-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluorobenzoato de *terc*-butilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (iv)* para (BHBA-033): m/z 353 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 351 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) •: 13,78 (1H, s a), 8,36 (1H, t), 8,01 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,89 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,07 (1H, d), 2,53 (3H, s). Los protones de uno de los grupos metilo del benzofuran quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

### Síntesis 34

Ácido 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzoico (BHBA-034)

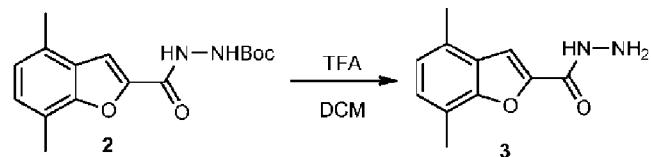


*Etapa (i):* 2-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-carbonil)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (2)



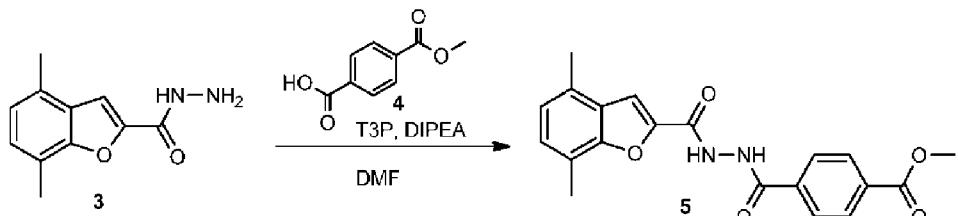
Una mezcla de ácido 4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico (1) (1,0 g, 5,3 mmol), hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (0,76 g, 5,8 mmol) y DIPEA (1,84 ml, 10,5 mmol) en DMF (20 ml) se trató con T3P (al 50 % en EtOAc) (6,20 ml, 10,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1 M (100 ml) y las fases se separaron. La solución orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 M (100 ml), solución sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2) (1,3 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 303 [M-H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • : 8,56 (1H, s a), 7,47 (1H, s), 7,11 (1H, d), 6,96 (1H, d), 6,66 (1H, s a), 2,47-2,44 (6H, m), 1,52 (9H, s).

*Etapa (ii): 4,7-Dimetilbenzofurano-2-carbohidrazida (3)*



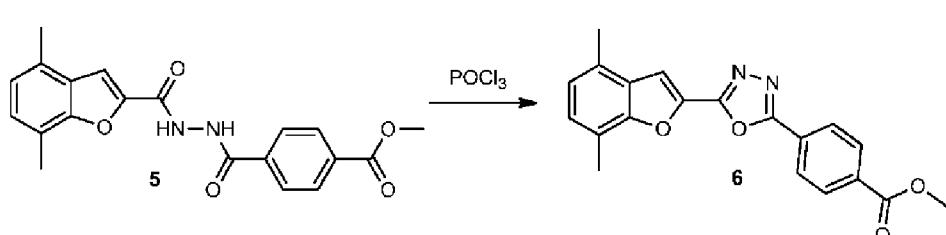
Se disolvió 2-(4,7-dimetilbenzofurano-2-carbonil)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (2) (1,3 g, 4,3 mmol) en DCM (10 ml), se trató con TFA (2,6 ml, 34 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante captura y liberación sobre SCX (20 g), eluyendo con NH<sub>3</sub> al 1 % en MeOH para proporcionar 4,7-dimetilbenzofurano-2-carbohidrazida (3) (700 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 205 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 9,95 (1H, s a), 7,54 (1H, s), 7,13 (1H, d), 7,00 (1H, d), 4,56 (2H, s a), 2,46 (6H, s).

*Etapa (iii): 4-(2-(4,7-Dimetilbenzofurano-2-carbonil)hidrazinocarbonil)benzoato de metilo (5)*



Una mezcla de 4,7-dimetilbenzofurano-2-carbohidrazida (3) (240 mg, 1,18 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (4) (233 mg, 1,29 mmol) y DIPEA (410  $\mu$ l, 2,35 mmol) en DMF (20 ml) se trató con T3P (50 % en EtOAc) (690  $\mu$ l, 2,35 mmol) y después se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con HCl 1 M (200 ml), solución sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 ml) y salmuera (100 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5): m/z 367 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 365 [M-H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 10,79 (2H, s), 8,11 (2H, d), 8,05 (2H, d), 7,76 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,05 (1H, d), 3,90 (3H, s). Los protones de los grupos metilos del benzofurano quedan ocultos por el pico de DMSO residual.

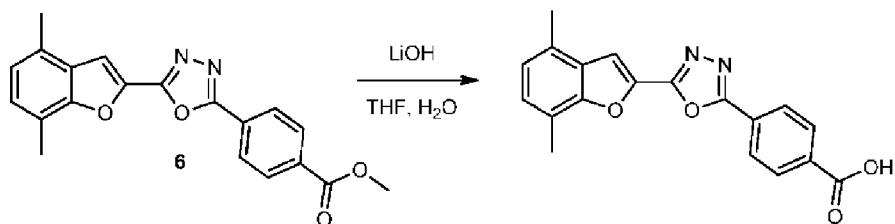
*Etapa (iii): 4-(5-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato de metilo (6)*



Una mezcla de 4-(2-(4,7-dimetilbenzofurano-2-carbonil)hidrazinocarbonil)benzoato de metilo (5) (0,4 g, 1,1 mmol) y POCl<sub>3</sub> (3,0 ml, 32 mmol) se calentó a 95 °C durante 2 h, después se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con una mezcla de hielo (60 g) y NaOH ac. al 25 % (20 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se trituró con MeOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (6) (200 mg, 53 %) en forma de un sólido de color crema: m/z 349 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 8,28

(2H, d), 8,21 (2H, d), 8,06 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,11 (1H, d), 3,93 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,53 (3H, s).

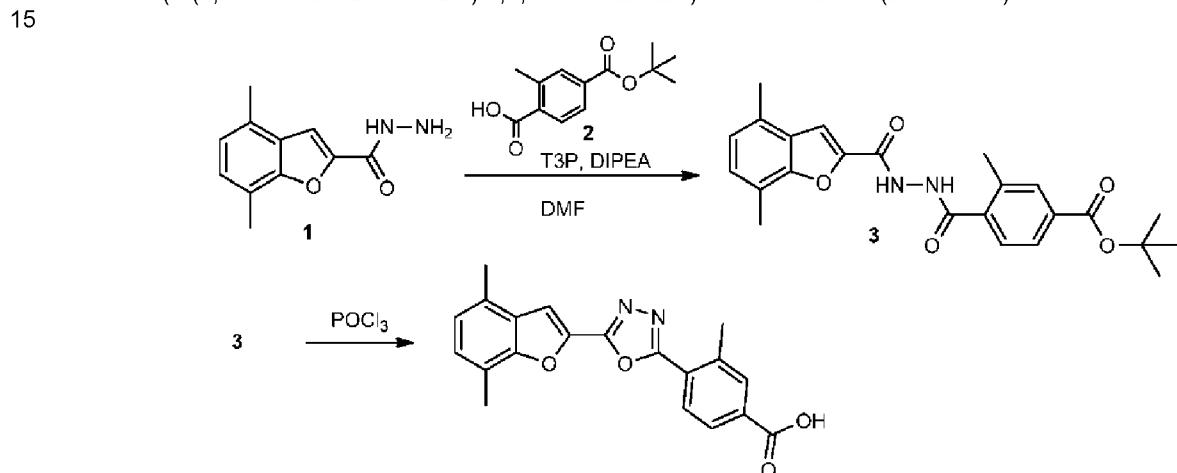
*Etapa (iv): Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico (BHBA-034)*



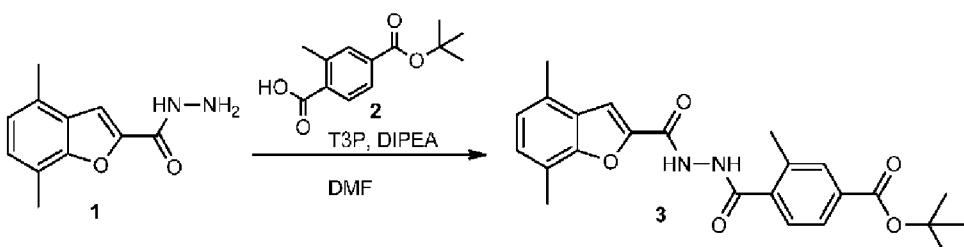
El compuesto del título (180 mg, 94 %) se preparó a partir de 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato de metilo (6) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001): m/z 335 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 333 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13,42 (1H, s), 8,24 (2H, d), 8,18 (2H, d), 8,04 (1H, s), 7,23 (1H, d), 7,09 (1H, d), 2,54 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Síntesis 35

Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metilbenzoico (BHBA-035)

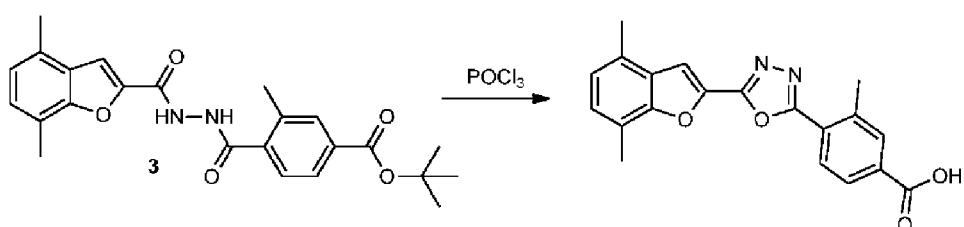


*Etapa (i): 4-(2-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-carbonil)hidrazinocarbonil)-3-metilbenzoato de metilo (3)*



El compuesto del título (3) (350 mg, 97 %) se preparó a partir de 4,7-dimetilbenzofuran-2-carbohidrazida (1) y ácido 4-(tert-butoxycarbonil)-2-metilbenzoico (2) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (iii)* para (BHBA-034): m/z 423 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 421 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,40 (1H, d), 8,59 (1H, d), 7,90-7,86 (2H, m), 7,59 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,00 (1H, d), 2,57 (3H, s), 2,52-2,49 (6H, m), 1,61 (9H, s).

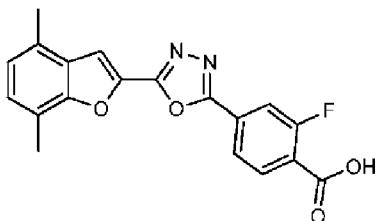
*Etapa (iv): Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-metilbenzoico (BHBA-035)*



Una mezcla de 4-(2-(4,7-dimetilbenzofuran-2-carbonil)hidrazinocarbonil)-3-metilbenzoato de *terc*-butilo (3) (340 mg, 0,805 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (3,0 ml, 32 mmol) se calentó a 90 °C durante 2 h, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se trató con NaOH al 25 % helado (4 ml) y se agitó durante 10 min, después se añadió THF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl conc. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 12 g, 0-5 % [AcOH al 1 % en MeOH] en DCM). Despues, el residuo se trituró con MeOH y  $\text{Et}_2\text{O}$  y después se recristalizó a partir de tolueno/MeCN 2:1 y después se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco:  $m/z$  349 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ ), 347 [ $\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{EN}^-$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13,36 (1H, s a), 8,20 (1H, d), 8,06-8,04 (2H, m), 7,99 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,10 (1H, d), 2,79 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Síntesis 36

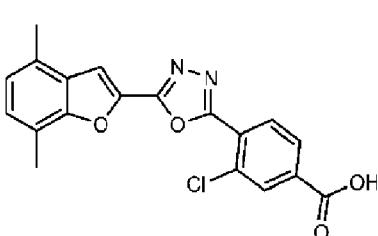
15 Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobenzoico (BHBA-037)



20 El compuesto del título (43 mg, 15 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-035) excepto por que se usó ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluorobenzoico en lugar de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilbenzoico en la etapa (i):  $m/z$  353 [ $\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{EN}^+$ ), 351 [ $\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{EN}^-$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13,69 (1H, s a), 8,14-8,09 (2H, m), 8,06-8,02 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,10 (1H, d), 2,54 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Síntesis 37

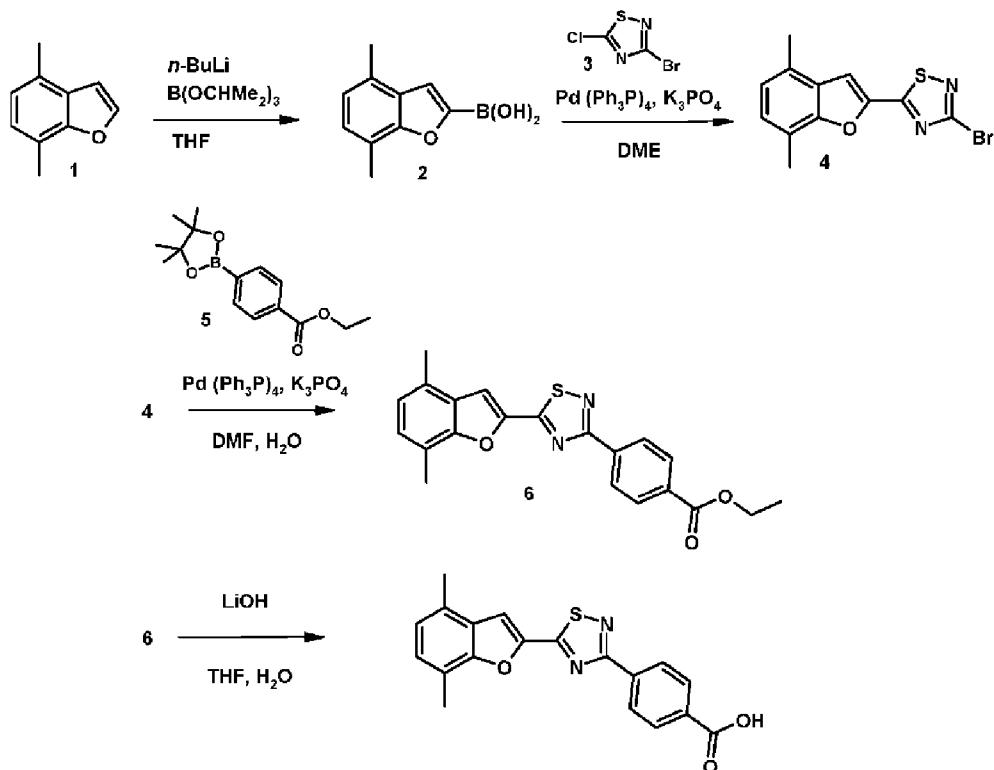
25 Ácido 3-cloro-4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico (BHBA-036)



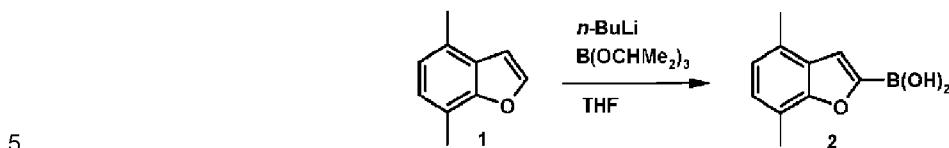
30 El compuesto del título (11 mg, 30 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-034) excepto por que se usó ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-clorobenzoico en lugar de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico en la etapa (iii):  $m/z$  367 [ $\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{EN}^-$ );  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13,77 (1H, s a), 8,29 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,12-8,10 (1H, m), 8,06 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,10 (1H, d), 2,55 (3H, s), 2,52 (3H, s).

35 Síntesis 38

Ácido 4-(5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-3-il)benzoico (BHBA-038)

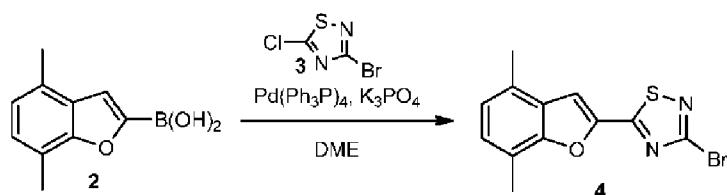


*Etapa (i): Ácido (4,7-dimetilbenzofuran-2-il)borónico (2)*



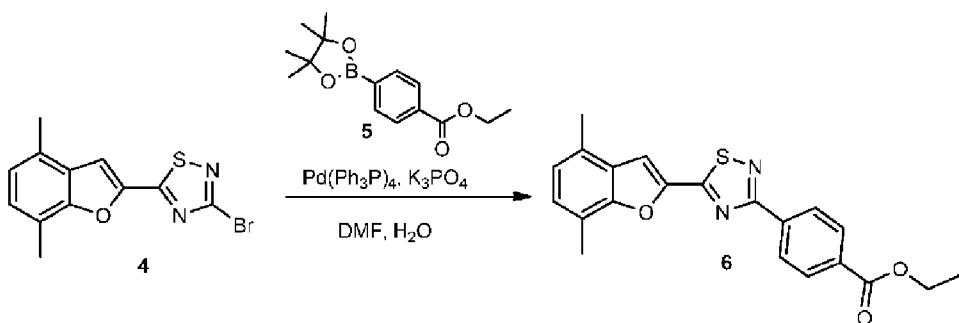
Una solución de 4,7-dimetilbenzofuran (1) (2,70 g, 18,5 mmol) se disolvió en THF anhídrico (50 ml) y se enfrió a -78 °C. La solución se trató con n-butil-litio (1,6 M en hexanos (12,7 ml, 20,3 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 60 min. Se añadió borato de triisopropilo (4,7 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min antes de la adición de 10 HCl 2 M (20 ml). La mezcla se calentó a TA y después se extrajo con Et<sub>2</sub>O (100 ml). La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con isohexano (30 ml) para proporcionar el compuesto del título (2) (2,5 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 191 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) • : 8,45 (2H, s a), 7,48 (1H, s), 7,02 (1H, d), 6,91 (1H, d), 2,44 (6H, d).

15 *Etapa (ii): 3-Bromo-5-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-triazol (4)*



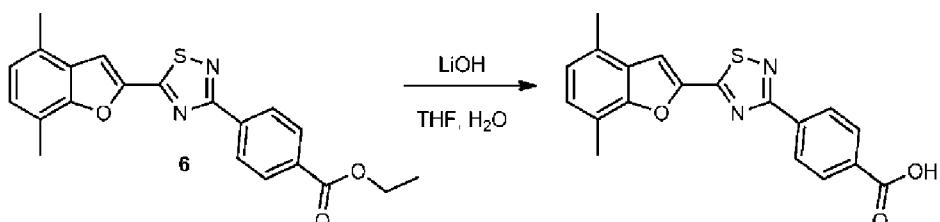
20 Una mezcla de ácido 4,7-dimetilbenzofuran-2-ilborónico (2) (0,5 g, 2,6 mmol), 3-bromo-5-cloro-1,2,4-triazol (3) (0,525 g, 2,63 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,12 g, 5,26 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,304 g, 0,263 mmol) en DME (7 ml) y agua (1 ml) en un tubo sellado se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (4) (372 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) • : 7,66 (1H, s), 7,15 (1H, d), 7,02 (1H, d), 2,53 (6H, s).

*Etapa (iii): 4-(5-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-triazol-3-il)benzoato de etilo (6)*



Una mezcla de 3-bromo-5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-triazol (4) (100 mg, 0,323 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoato de etilo (5) (107 mg, 0,388 mmol),  $K_3PO_4 \cdot H_2O$  (149 mg, 0,647 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (37 mg, 0,03 mmol) en DMF (2 ml) y  $H_2O$  (0,5 ml) en un tubo sellado se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se enfrió a TA y se repartió entre DCM (10 ml) y  $H_2O$  (3 ml). La solución orgánica se lavó con agua (3 ml), se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar el compuesto del título (6) (80 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8,45 (2H, d), 8,17 (2H, d), 8,09 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,10 (1H, d), 4,36 (2H, c), 2,55 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,36 (3H, t).

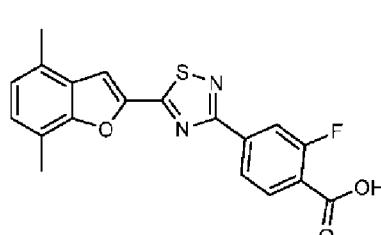
*Etapa (iv): Ácido 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl)benzoico (BHBA-038)*



El compuesto del título (18 mg, 19 %) se preparó a partir de 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl)benzoato de etilo (6) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001):  $m/z$  351 [ $M+H]^+$  ( $EN^+$ ), 349 [ $M-H]$  ( $EN^-$ );  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13,22 (1H, s a), 8,42 (2H, d), 8,15 (2H, d), 8,08 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,10 (1H, d), 2,55 (3H, s), 2,52 (3H, s).

#### Síntesis 39

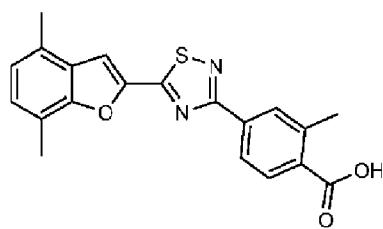
Ácido 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl)-2-fluorobenzoico (BHBA-041)



El compuesto del título (10 mg, 11 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-038) excepto por que se usó 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoato de etilo en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoato de etilo en la *etapa (iii)*:  $m/z$  369 [ $M+H]^+$  ( $EN^+$ ), 367 [ $M-H]$  ( $EN^-$ );  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13,52 (1H, s a), 8,21 (1H, dd), 8,13-8,07 (3H, m), 7,25 (1H, d), 7,10 (1H, d), 2,55 (3H, s), 2,52 (3H, s).

#### Síntesis 40

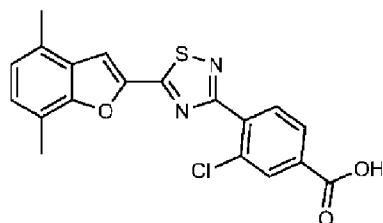
Ácido 4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-triazol-3-yl)-2-metilbenzoico (BHBA-040)



- El compuesto del título (10 mg, 10 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-038) excepto por que se usó 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo en la etapa (iii): m/z 365 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 363 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 13,08 (1H, s a), 8,23 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,08 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,10 (1H, d), 2,64 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,52 (3H, s).

#### Síntesis 41

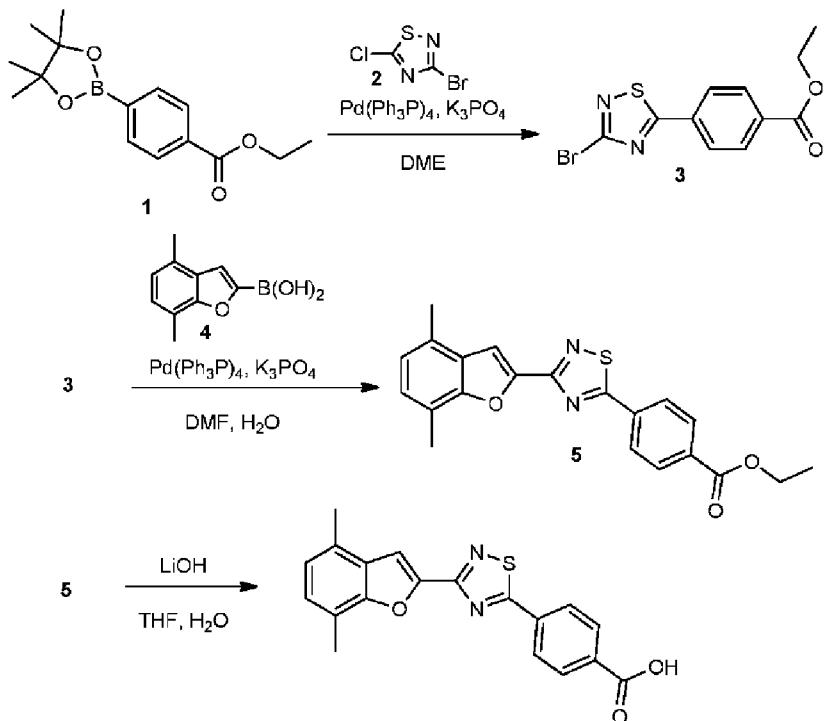
- Ácido 3-cloro-4-(5-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-triazol-3-il)benzoico (BHBA-039)



- El compuesto del título (22 mg, 38 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-038) excepto por que se usó ácido (2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo en la etapa (iii): m/z 383 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 13,59 (1H, s a), 8,18-8,16 (1H, m), 8,11 (1H, d), 8,08-8,05 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,09 (1H, d), 2,54 (3H, s), 2,51 (3H, s).

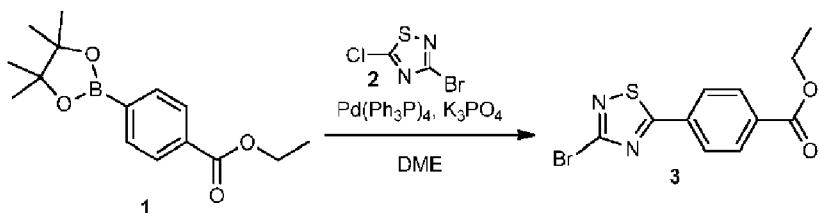
#### Síntesis 42

- Ácido 4-(3-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-triazol-5-il)benzoico (BHBA-042)



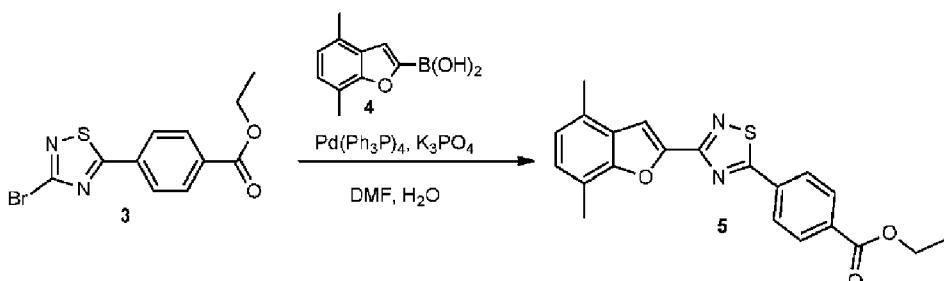
25

Etapa (i): 4-(3-Bromo-1,2,4-triazol-5-il)benzoato de etilo (3)



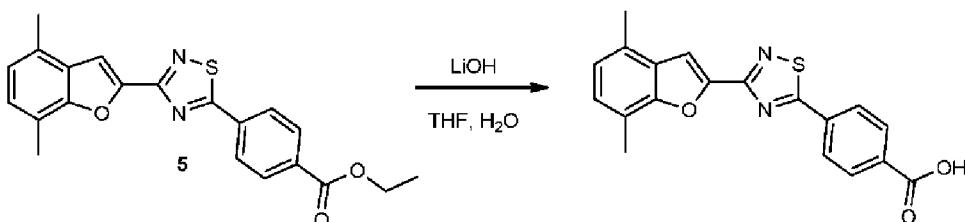
Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo (1) (330 mg, 1,19 mmol), 3-bromo-5-cloro-1,2,4-triazol (2) (238 mg, 1,19 mmol),  $K_3PO_4$  (507 mg, 2,39 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (138 mg, 0,120 mmol) en DME (4 ml) y agua (1 ml) en un tubo sellado se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera (30 ml). La solución orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar 4-(3-bromo-1,2,4-triazol-5-il)benzoato de etilo (220 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino: m/z 313/315 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) • : 8,18 (2H, d), 8,02 (2H, d), 4,44 (2H, c), 1,43 (3H, t).

*Etapa (ii):* 4-(3-(4,7-Dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-triazol-5-il)benzoato de etilo (5)



Una mezcla de ácido 4,7-dimetilbenzofuran-2-ilborónico (4) (0,12 g, 0,64 mmol), 4-(3-bromo-1,2,4-triazol-5-il)benzoato de etilo (3) (0,20 g, 0,64 mmol),  $K_3PO_4$  (0,27 g, 1,3 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (0,074 g, 0,064 mmol) en DMF (4 ml) y agua (1 ml) en un tubo sellado se calentó a 130 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, EtOAc al 0-10 % en isohexano) para proporcionar 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-triazol-5-il)benzoato de etilo (5) (110 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco: m/z 379 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) • : 8,21 (2H, d), 8,13 (2H, d), 7,70 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,00 (1H, d), 4,45 (2H, c), 2,62 (3H, s), 2,57 (3H, s), 1,44 (3H, t).

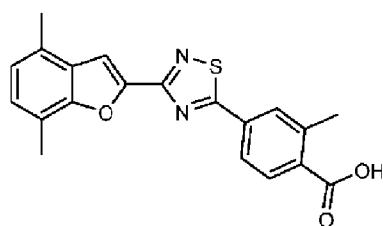
*Etapa (iii):* Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-triazol-5-il)benzoico (BHBA-042)



El compuesto del título (10 mg, 11 %) se preparó a partir de 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-triazol-5-il)benzoato de etilo (5) usando un procedimiento esencialmente igual al de la *etapa (v)* para (BHBA-001): m/z 351 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 349 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) • : 8,27 (2H, d), 8,16 (2H, d), 7,86 (1H, s), 7,18 (1H, d), 7,06 (1H, d), 2,54 (3H, s), 2,52 (3H, s). No se observó el protón del ácido carboxílico.

#### Síntesis 43

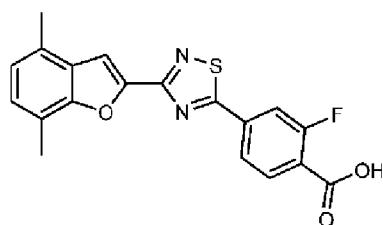
Ácido 4-(3-(4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilbenzoico (BHBA-043)



- El compuesto del título (110 mg, 71 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-042) excepto por que se usó 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo en la etapa (i): m/z 365 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 363 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 13,24 (1H, s a), 8,09-8,00 (3H, m), 7,85 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,05 (1H, d), 2,65 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Síntesis 44

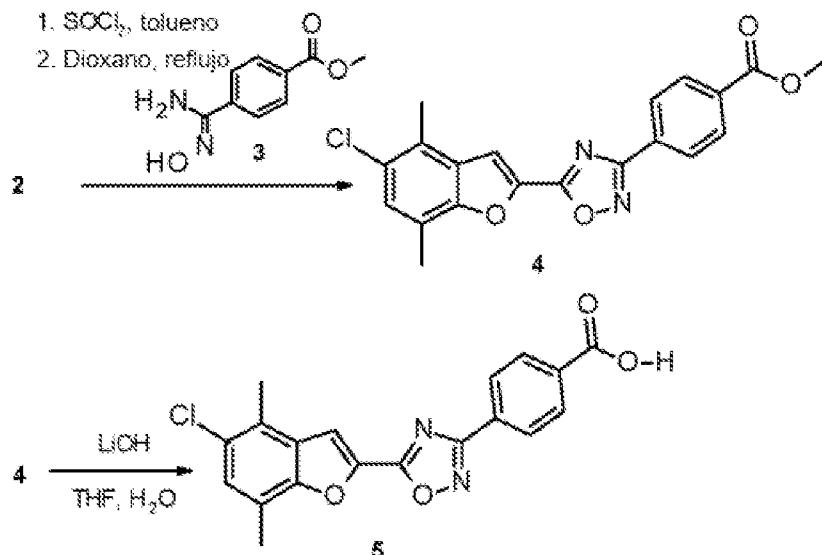
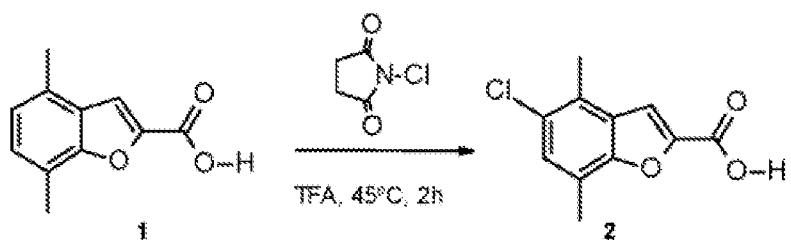
Ácido 4-(3-(4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-triazol-5-yl)-2-fluorobenzoico (BHBA-044)



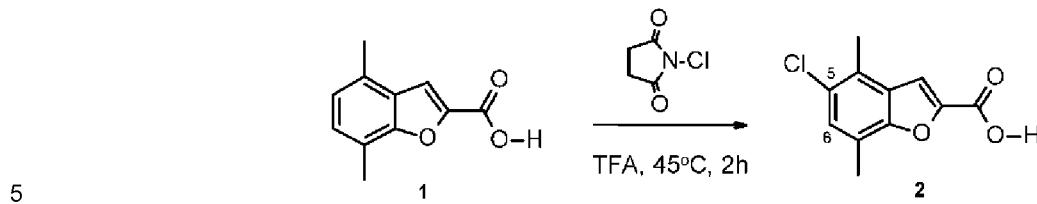
- El compuesto del título (82 mg, 67 % para la etapa final) se preparó esencialmente de la misma manera que (BHBA-042) excepto por que se usó 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo en la etapa (i): m/z 369 [M+H]<sup>+</sup> (EN<sup>+</sup>), 367 [M-H]<sup>-</sup> (EN<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) • : 13,65 (1H, s a), 8,11-8,04 (3H, m), 7,85 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,04 (1H, d), 2,53 (3H, s), 2,51 (3H, s).

Síntesis 45

Ácido 4-(5-(5-cloro-4,7-dimethylbenzofuran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-045)



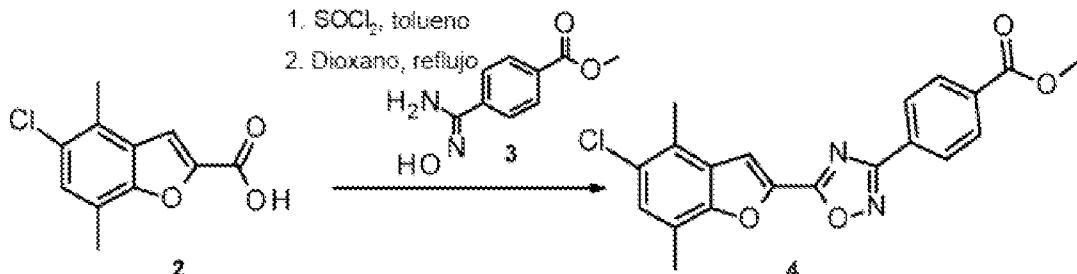
*Etapa (i):* Ácido 5-cloro-4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico (2)



Se suspendió ácido 4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico (1) (320 mg, 1,682 mmol) en TFA (5 ml) y se trató con 1-chloropirrolidina-2,5-diona (449 mg, 3,36 mmol) y se agitó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml), lavando adicionalmente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml).

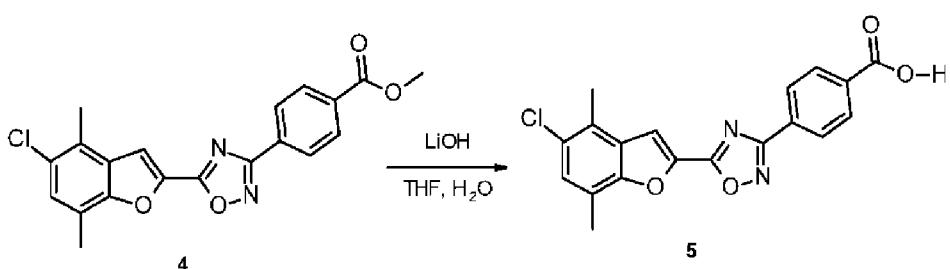
- 10 La capa orgánica se secó usando sulfato de magnesio, se absorbó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en el Companion (columna de 12 g, EtOAc al 0-40 % en iHex); esto no proporcionó ninguna separación entre el MP y los productos. El sólido se redissolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC PREP al 30-80 % (MeCN que contenía ácido fórmico al 0,1 %) en ácido fórmico al 0,1 % (ac.) para proporcionar ácido 5-cloro-4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico (2) (330 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco:  $m/z$  225 ( $\text{M}+\text{H})^+$  (ES $^+$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 13,7 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,35 (1H, s), 2,47 (3H, s), 2,42 (3H, s). Los datos de RMN indican que el cloro está ubicado en la posición 5 o 6.
- 15

*Etapa (ii):* 4-(5-(5-Cloro-4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (4)



Se suspendió ácido 5-cloro-4,7-dimetilbenzofurano-2-carboxílico (2) (200 mg, 0,890 mmol) en tolueno (5 ml), se trató con  $\text{SOCl}_2$  (195  $\mu\text{l}$ , 2,67 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, destilando azeotrópicamente con tolueno para proporcionar cloruro de 5-cloro-4,7-dimetilbenzofurano-2-carbonilo que después se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió a una suspensión agitada de 4-(N-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo (3) (176 mg, 0,905 mmol) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora antes de calentar a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, se trituró con  $\text{MeOH}$  (2 ml), se filtró y se lavó con  $\text{MeOH}$  (2 ml). El compuesto se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar 4-(5-(5-cloro-4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (5) (230 mg, 0,601 mmol, rendimiento del 73,0 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. Este material era demasiado insoluble para obtener datos de RMN y la mezcla se usó sin purificación adicional.

Etapa (iii): Ácido 4-(5-(5-cloro-4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (BHBA-045)



20 Se disolvió 4-(5-(5-cloro-4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (4) (140 mg, 0,366 mmol) en THF (2 ml) y se trató con una solución 2 M de hidróxido de litio (914  $\mu$ l, 1,829 mmol) y se agitó a 40 °C durante dos días. La mezcla de reacción se acidificó usando HCl 2 N y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó para proporcionar ácido 4-(5-(5-cloro-4,7-dimetilbenzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (5) (138 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco:  $m/z$  366,9 (M-H) $^{+}$  (EN $^{+}$ ).  $^{1}\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\bullet$ : 13.34 (1H, s a), 8.36 (1H, s), 8.23 (2H, d), 8.17 (2H, d), 7.48 (1H, s), 2.58 (3H, s), 2.55 (3H, s).

25 Modelización biológica de agonistas de RAR $\alpha$  para el tratamiento de lesiones nerviosas - 1

30 Un método sencillo para regular positivamente la expresión de RAR• 2 *in vivo* es usar un agonista de RAR•, puesto que el gen de este receptor contiene un RARE, dando como resultado la autorregulación (véase, por ejemplo, Leid et al., 1992). Además, se trata de una solución mucho más práctica que la terapia génica para el tratamiento de las lesiones del SNC, puesto que los retinoides son pequeñas moléculas lipofílicas que pueden alcanzar potencialmente todas las neuronas lesionadas, y la dosis puede controlarse fácilmente.

35 Se aplastó el tracto corticoespinal (TCE) de ratas a nivel de C4 y el agonista de RAR $\alpha$  (CD2019, ácido 6-(4-metoxi-3-(1-metilciclohexil)fenil)-2-naftalenocarboxílico, un agonista de RAR $\alpha$  selectivo) se aplicó en el ventrículo lateral *in vivo* durante 2 semanas. Los resultados demuestran que CD2019 conduce a una regulación positiva de RAR $\alpha$  2 en los cuerpos celulares neuronales del TCE. Después de 5 semanas, el marcaje con BDA de los axones del TCE mostró que en los animales de control lesionados, ningún axón marcado cruzó el sitio de la lesión, pero las ratas tratadas con agonistas mostraron un número significativo de axones que cruzaban y se extendían varios milímetros más allá del sitio de la lesión. Específicamente, en animales tratados con vehículo, los axones (blanco) no crecieron a través de una LME, pero en animales tratados con CD2019, se observaron muchos axones cruzando el sitio de la lesión.

En ensayos de comportamiento después de 5 semanas, las ratas tratadas con CD2019 rindieron tan bien como los animales no lesionados.

45 La Figura 1 muestra dos gráficos del número de resbalones de pata de rata en función del número de semanas  
 50 después de la lesión, para la tarea de rejilla (A) y la tarea de barra (B). Los datos de la Figura 1 demuestran que CD2019 induce la recuperación funcional del miembro anterior en animales lesionados. Las ratas se trataron en el momento de la lesión por vía i.c.v. con CD2019 a 180 ng/kg/día durante 14 días. Las ratas lesionadas tratadas con CD2019 mostraron recuperación funcional 4 semanas después de la lesión en una tarea de rejilla (A) y 2 semanas después de la lesión en una tarea de barra (B), mientras que no hubo ninguna recuperación significativa en los animales lesionados tratados con vehículo. La barra de error muestra el ETM. Los asteriscos indican una diferencia significativa entre el grupo tratado (CD2019 o vehículo) lesionado y el tratado con vehículo no lesionado. \*P< 0,05, ensayo t de Student, n = 6 ratas para cada grupo de tratamiento.

55 Cuando se cultivaron trozos de corteza de estos animales tratados con agonista de RAR $\alpha$ , se observó el crecimiento de neuritas, a diferencia de la corteza de los animales lesionados de control. Específicamente, no crecieron axones a partir de la corteza de adulto tratada con vehículo, pero sí crecieron a partir de corteza de adulto tratada con CD2019.

Modelización biológica de agonistas de RAR $\alpha$  para el tratamiento de lesiones nerviosas - 2

En otro ejemplo de lesión nerviosa, se seccionaron las cuatro raíces sensoriales de cada uno de los cuatro GRD a nivel de la extremidad anterior izquierda y se reimplantaron en la médula espinal. Las ratas se trataron con varios retinoides diferentes con distintos perfiles de selectividad (como se muestra en la tabla a continuación; todos los datos son humanos), así como agonistas de RAR $\alpha$  (CD2019 y BHBA-001).

Tabla 1			
Retinoides	CE <sub>50</sub> de potencia de RAR $\alpha$ (nM)	Selectividad sobre RAR $\alpha$	Selectividad sobre RAR $\beta$
9-cis-RA	0,74	7,3 veces	1,5 veces
AM80 (Tambibaroteno)	7,53	4 veces	6 veces
ATRA (Tretinoína)	0,16	0,1 veces	0,7 veces
13-cis-RA (Isotretinoína)	0,25	0,2 veces	1,7 veces
Acitretina	3,56	0,4 veces	0,9 veces
CD2019	0,83	11 veces	1,9 veces

10 En ensayos de comportamiento después de 5 semanas, sólo las ratas tratadas con CD2019 (un conocido agonista de RAR $\alpha$ ) y con BHBA-001 obtuvieron los mismos resultados que los animales no lesionados.

15 La Figura 2 muestra dos gráficos del tiempo que tardan las ratas en percibir la cinta adhesiva (Panel A) y en retirar la cinta adhesiva (Panel B) colocada en su pata delantera herida, en función del número de semanas después de la lesión. Las ratas se trataron con 1 mg/kg del compuesto de ensayo o vehículo dos días después de la lesión, y después tres veces por semana durante el período del experimento. Las barras de error muestran el ETM. \*\*\*P < 0,001, ensayo t de Student, n = 3-4 ratas para cada grupo de tratamiento. En las semanas 3, 4 y 5, hubo diferencias significativas entre las ratas tratadas con el agonista de RAR $\alpha$  en comparación con las ratas tratadas con otros agonistas retinoides y vehículo.

20 25 Los datos de la Figura 2 demuestran además que la selectividad de RAR $\alpha$  es necesaria para la recuperación funcional del miembro anterior. Las ratas lesionadas tratadas con el agonista de RAR $\alpha$  mostraron recuperación funcional, como indican la percepción de la cinta adhesiva (panel A) y la retirada de la cinta adhesiva (panel B); no hubo recuperación en las ratas lesionadas tratadas con cualquiera de los otros agonistas retinoides o vehículo.

30 *Interacción de la señalización de RAR $\alpha$  con otras vías implicadas en el crecimiento de neuritas:*

35 La importancia de la vía de señalización de RAR $\alpha$  en el crecimiento axonal/de neuritas también se demostró ilustrando su interacción con otras vías que se sabe que están implicadas en este proceso.

30 *Vía de la fosfoinosítido 3-cinasa:*

35 Se sabe que las vías que estimulan el crecimiento de neuritas incluyen la proteína cinasa A (PKA) dependiente de AMP cíclico (AMPc) y la fosfoinosítido 3 cinasa (PI3K), que son capaces de superar la inhibición de la mielina (véase, por ejemplo, Williams *et al.*, 2005). Los inventores examinaron cómo la vía de señalización de RAR $\alpha$  podría estar vinculada a cualquiera de estas vías.

40 En cultivos de neuronas cerebelosas cultivadas en presencia de mielina, se demostró que el agonista de RAR $\alpha$  CD2019 provoca el crecimiento de neuritas y que en presencia de un inhibidor de PKA que impide la señalización de AMPc (KT5720), hubo poco o ningún efecto sobre el crecimiento de neuritas mediado por agonista de RAR $\alpha$ .

45 Sin embargo, cuando las neuronas cerebelosas se cultivaron en presencia del agonista de RAR $\alpha$  (CD2019) y un inhibidor de PI3K (LY295002), el crecimiento de neuritas se vio gravemente impedido. Específicamente, el inhibidor de PI3K (LY295002) impide el crecimiento de neuritas mediado por agonista de RAR $\alpha$  (CD2019) en presencia de MAG, mientras que el inhibidor de AMPc (KT5720) no afecta al crecimiento mediado por agonista de RAR $\alpha$  (CD2019). Además, las transferencias Western de cultivos cerebelosos tratados con agonista de RAR $\alpha$  1  $\mu$ M CD2019 mostraron un aumento significativo de 4 veces en fosfo-Akt neuronal, pero no Akt total, una diana de PI3K, en comparación con cultivos de control. Esto sugiere que el agonista RAR $\alpha$  actúa a través de la vía de PI3K en la estimulación del crecimiento de neuritas mediante el aumento de la fosforilación de AKT pero no del conjunto total de AKT. *In vivo*, los inventores también han demostrado que CD2019 induce fósforo AKT en las neuronas de TCE lesionadas, lo que sugiere que el agonista actúa a través del mismo mecanismo que *in vitro* (véase, por ejemplo, Agudo *et al.*, 2010).

50 55 Aunque existe interés en la vía de PI3K como diana para la regeneración del SNC, es difícil preparar dianas específicas para la propia cinasa, mientras que pueden prepararse agonistas de RAR $\alpha$  específicos que pueden modular esta vía.

*Material y métodos:**Cirugía en animales:*

- 5 Todos los experimentos con animales se realizaron conforme a las normativas internas del Reino Unido. Se realizaron lesiones de la columna dorsal en ratas macho adultas como se ha descrito previamente (véase, por ejemplo, Bradbury *et al.*, 2002). Se llenaron minibombas osmóticas con un caudal de 0,5 µl/hora durante 14 días (Alzet™) con agonista de RAR• 10 µM (CD2019, obtenido de CIRD Galderma, Sophia-Antipolis, Francia) o vehículo (DMSO al 10 % en PBS). CD2019 es 5 veces selectivo para RAR• sobre RAR• y 12 veces selectivo para RAR• sobre RAR• (véase, por ejemplo, Bernard *et al.*, 1992; Delescluse *et al.*, 1991). Las bombas se colocaron por vía subcutánea y se conectaron a un catéter de infusión cerebral (Alzet™), que se insertó en el ventrículo lateral (coordenadas de Bregma: rostrocaudal: -0,8 mm, mediolateral: -1,5 mm y dorsoventral: -4,5 mm). Esto proporcionó una dosis de CD2019 de 180 ng/kg/día. La dosis se basó en estudios *in vivo* previos sobre la activación de la señalización de RAR• y RAR• en el cerebro de ratas adultas (véase, por ejemplo, Goncalves *et al.*, 2009). Los animales que se sometieron a estudios de comportamiento y al posterior rastreo (n = 6 por tratamiento) se mantuvieron durante seis semanas antes de ser sacrificados con una inyección letal de pentobarbital y perfundidos transcardíacamente con PFA al 4 %. El tejido disecado (médula espinal cervical y lumbar) se procesó para inmunofluorescencia.

*Transferencia Western:*

- 20 Se extrajo proteína de la corteza de ratas adultas 14 días después de la cirugía (n = 3 por grupo). La cantidad de proteína se determinó usando un kit de ensayo de proteínas con ácido bicinconílico (BCA) (Pierce). La proteína (10 µg) se cargó en un gel de SDS-PAGE al 10 % o al 6 %. Se realizó transferencia semiseca, y las transferencias se sondaron con anticuerpo anti-RAR• de conejo (Santa Cruz, dilución de 1:500), anti-fosfo-Akt de conejo, anti-Akt de conejo (ambos de Cell Signalling Technology, dilución 1:1000) y anti-GFAP de ratón (Sigma, dilución 1:1000). Despues, las membranas se incubaron con anticuerpos secundarios conjugados con HRP (IgM+A anti-ratón 1:5000 de Abcam, y anti-ratón y anti-conejo 1:5000 de Amersham Pharmacia Biotech) y la actividad de HRP se visualizó aplicando sustrato quimioluminiscente (ECL; Amersham Pharmacia Biotech) seguida de la exposición de la membrana a una película de rayos X. Para un control de carga, las transferencias se sondaron con anticuerpo anti-• III tubulina de ratón (Promega, dilución de 1:1000) y se revelaron como se ha indicado anteriormente. Las películas expuestas se analizaron mediante el programa Gene Tools™ (Syngene). La densidad de la señal se calculó como la relación entre la intensidad de la señal y la tubulina •-III.

*RT-PCR:*

- 35 Se aisló ARN y se realizó la síntesis de ADNc como se ha descrito anteriormente (véase, por ejemplo, Corcoran *et al.*, 2000). Para la PCR de RAR• 2 de rata (N.º de acceso AJ002942), se usaron los siguientes cebadores: directo (ttcggtggactttctgtgc) e inverso (tgttagaaatccaggatctgcc); lo que produce un producto de 134 pb. Estos cebadores son específicos de RAR• 2 de rata y, por lo tanto, no pueden detectar otras isoformas de RAR/RXR. Se realizaron 30 ciclos usando las siguientes condiciones, 94 °C durante 30 segundos, 56 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos.

*Ensayos de crecimiento de neuritas:*

- 45 Las neuronas cerebelosas aisladas de crías de rata el día 3 después del nacimiento se cultivaron sobre monocapas de células 3T3 precursoras en medio de control o medio complementado con una quimera MAG-Fc recombinante (R&D Systems) utilizada a una concentración final de 20 µg/ml de MAG-Fc. Las monocapas se establecieron durante 24 horas antes de añadir las neuronas y los cocultivos se mantuvieron durante aproximadamente 21 horas. Despues de una fijación cuidadosa con paraformaldehído al 4 %, las neuronas se inmunotíñeron con un anticuerpo GAP-43 (de Graham Wilkin, Imperial College), dilución de 1:500, y se midió la longitud media de la neurita más larga por célula en aproximadamente 120-150 neuronas como se ha descrito previamente (véase, por ejemplo, Williams *et al.*, 2005). Se obtuvieron explantes corticales y de GRD de ratas adultas, se cultivaron en celógeno como se ha descrito anteriormente (véase, por ejemplo, Corcoran y Maden, 1999). Se usaron tres explantes por tratamiento. El crecimiento de neuritas se evaluó 3 días después mediante inmunohistoquímica con NF200 (Sigma, dilución 1:200). Las longitudes promedio de las neuritas se midieron usando el software image pro plus. El medio consistía en DMEM-F12 (Invitrogen) que contenía N2 (Invitrogen) complementado con glucosa (33 mM) y glutamina (2 mM).

*Marcaje de neuronas/tracto de TCE e inmunohistoquímica:*

- 60 Se trazaron anterógradamente axones descendentes del tracto corticoespinal después de realizar el aplastamiento de la columna dorsal inyectando BDA (al 10 % en PBS, Mw 10.000 de Molecular Probes) en la corteza motora como se ha descrito anteriormente (véase, por ejemplo, Yip *et al.*, 2006). Se realizaron seis inyecciones en la corteza derecha (0,5 µl de BDA/punto de inyección). Se perfundió a los animales (n = 6 por tratamiento) y la médula espinal se transfirió a PBS (más azida sódica al 0,1 %) y se incluyó en gelatina (10 %, 300 bloom; Sigma, Poole, Reino Unido). Los bloques de gelatina se endurecieron en paraformaldehído al 4 % y se cortaron secciones transversales en serie de 40 µm en un vibratomo (Leica, Nussloch, Alemania) y se recogieron en placas de 24 pocillos que contenían PBS (más azida

sódica al 0,1 %).

5 Se detectó BDA usando el kit de amplificación de tiramida (Perkin-Elmer) acoplado con extra-avidina-FITC (Amersham Pharmacia Biotech, Reino Unido, 1:500). Un experimentador con ocultación del tratamiento contó todas las fibras marcadas con BDA observadas dentro de una cuadrícula cuadrada de 1 mm a intervalos medidos desde 5 mm por encima hasta 5 mm por debajo del sitio de la lesión. Se contaron los axones BDA positivos en cada tercera sección (5 secciones por animal en cada punto analizado, y un total de 40 secciones por animal) a la misma distancia medio-lateral del punto medio (visto por el canal central).

10 Las neuronas de TCE se marcaron mediante trazado retrógrado inyectando 2  $\mu$ l de Fluorogold al 5 % (FG, Molecular Probes) a 2 mm de profundidad en la médula espinal cervical (C3-C4) a una velocidad de 0,5  $\mu$ l/minuto (n = 3 ratas por grupo). En animales simulados, se inyectó FG 0,5 mm bilateralmente a la línea media de la médula espinal (1  $\mu$ l por lado), y en los animales lesionados se inyectó FG (2  $\mu$ l) en la lesión. Después de 14 días, las cortezas se fijaron durante 2 horas en paraformaldehído al 4 % (PFA), se incluyeron en compuesto de OCT y se almacenaron congeladas. 15 Se cortaron secciones sagitales (12  $\mu$ m) y se tomaron 4 portaobjetos secuenciales que contenían 2 secciones de 3,4-3,9 mm laterales para su análisis (véase, por ejemplo, Paxinos y Watson, 2002).

20 La inmunohistoquímica se realizó usando anticuerpo anti-fosfo-Akt de conejo (Cell Signalling technology, dilución de 1:100). El anticuerpo secundario utilizado fue conjugado anti-Cy3 de conejo (Jackson, utilizado a 1:1000). Las imágenes se capturaron con un aumento de 100x usando una cámara digital Roperscientific.

*Ensayos de comportamiento:*

25 Los ensayos de comportamiento se realizaron como se ha descrito anteriormente (véase, por ejemplo, Bradbury *et al.*, 2002). Las ratas (n = 6 por grupo de tratamiento) se entrenaron en primer lugar durante dos semanas antes de la cirugía para realizar la marcha en rejilla y la marcha en barra; después fueron sometidos a ensayo por un observador con ocultación del tratamiento experimental una vez a la semana durante cinco semanas después de la lesión.

*Gráficos y estadísticas:*

30 30 Los gráficos se trazaron usando Sigma plot. Los datos se expresan como media  $\pm$  E.T.M. y el análisis estadístico se realizó mediante el ensayo t de Student usando el programa Sigma Stat (SPSS Software Ltd, Birmingham, Reino Unido). Las medias, ETM, DT y los valores de P se proporcionan como estadísticas de resumen.

35 Métodos biológicos

Ensayos de transactivación de receptores RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  y RAR $\gamma$

40 Se realizaron ensayos de transactivación transcripcional con construcciones de receptores de fusión de *gal4*, creadas usando cada uno de los dominios de unión al ligando RAR de ratón o humano, co-transfectadas con la construcción de indicador pFR-luc (Stratagene) en células COS-7. Por lo tanto, las células transfectadas expresarán de forma constitutiva la proteína de fusión *gal4*-RAR que, a su vez, puede ser transactivada por el ácido todo transretinoico (atRA) para inducir la expresión de la luciferasa impulsada por *gal4*UAS.

45 45 Brevemente, el día 1, se sembraron placas de 96 pocillos con 8000 células por pocillo y después se dejaron recuperar durante la noche. El día 2, las células se co-transfectaron con 100 ng del plásmido indicador y 10 ng del plásmido receptor apropiado por pocillo usando lipofectamina (Invitrogen). El día 3, el medio que contenía lipofectamina se reemplazó por DMEM sin rojo de fenol, seguido de la adición del compuesto de ensayo disuelto en 1  $\mu$ l de DMSO al volumen total de 100  $\mu$ l de cada pocillo. Por último, el día 4, las células se lisaron y su sustrato de luciferasa fue proporcionado por el reactivo BrightGlo<sup>TM</sup> (Promega), después las placas se leyeron en el MicroBeta TriLux<sup>TM</sup> (Perkin Elmer).

50 50 En cada placa, se ejecutó por duplicado una curva dosis-respuesta de 8 puntos de atRA y también se generaron por duplicado curvas dosis-respuesta de compuestos de ensayo. 55 Los datos de CE<sub>50</sub> tanto para los compuestos de ensayo como para atRA se generaron ajustando curvas dosis-respuesta usando GraphPad Prism<sup>TM</sup>. Los datos de los compuestos sometidos a ensayo se indican como valores de CE<sub>50</sub>. Cuando se han generado datos replicados, los datos se expresan como la CE<sub>50</sub> media de los experimentos separados.

60 Datos biológicos

65 Se examinaron los siguientes compuestos usando los ensayos de transactivación para RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  y RAR $\gamma$ , como se ha descrito anteriormente:

BHBA-001, BHBA-002, BHBA-003, BHBA-004, BHBA-005, BHBA-006, BHBA-007, BHBA-008, BHBA-009, BHBA-010, BHBA-011, BHBA-012, BHBA-013, BHBA-014, BHBA-015, BHBA-016, BHBA-017, BHBA-018, BHBA-019, BHBA-020,

BHBA-021, BHBA-022, BHBA-023, BHBA-024, BHBA-025, BHBA-026, BHBA-027, BHBA-028, BHBA-029, BHBA-030, BHBA-031, BHBA-032, BHBA-033, BHBA-034, BHBA-035, BHBA-036, BHBA-037, BHBA-038, BHBA-039, BHBA-040, BHBA-041, BHBA-042, BHBA-043, BHBA-044, BHBA-045.

- 5 Los datos se resumen en la siguiente tabla. Los valores de  $CE_{50}$  se publican como valores medios de tres o más determinaciones.

Tabla 2					
Código N.º	$CE_{50}$ de RAR $\alpha$ (nM)	$CE_{50}$ de RAR $\beta$ (nM)	$CE_{50}$ de RAR $\gamma$ (nM)	Relación RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ (*)	Relación RAR $\alpha$ /RAR $\gamma$ (**) (nM)
atRA	1,88	1,2	0,9	0,6	0,5
BHBA-001	1,94	26	11	13,4	5,6
BHBA-002	11,4	136	29	12	2,5
BHBA-003	16	160	36	10	2
BHBA-004	10	inactivo	inactivo	grande	grande
BHBA-005	23	130	55	5	2
BHBA-006	14	89	25	6	2
BHBA-007	2,2	16	8,4	7	4
BHBA-008	1,9	17	6,8	9	3,5
BHBA-009	4,2	32	11	7,6	2,6
BHBA-010	2,9	25	0,53	8	0,18
BHBA-011	4,3	26	14	6	3
BHBA-012	17	67	17	4	1
BHBA-013	16	140	110	9	7
BHBA-014	2,0	12	11	6	6
BHBA-015	2,9	23	12	8	4
BHBA-016	2,7	18	6	7	2
BHBA-017	7,4	56	18	8	2,4
BHBA-018	41	150	140	3,5	3,4
BHBA-019	2,5	19	5,3	7,6	2
BHBA-020	8	60	23	7,5	3
BHBA-021	3,4	30	6,3	9	2
BHBA-022	16	77	18	5	1,1
BHBA-023	11	114	83	10	7,5
BHBA-024	24	180	47	7,5	2
BHBA-025	41	150	140	3,6	3,4
BHBA-026	13	47	77	3,6	6
BHBA-027	9	61	25	6,7	2,7
BHBA-028	8,2	26	8,3	3	1
BHBA-029	14	210	19	15	1,3
BHBA-030	10	58	18	5,8	1,8
BHBA-031	17	150	42	8,8	2,5
BHBA-032	8,1	150	22	18,5	2,7
BHBA-033	13	45	23	3,5	1,8
BHBA-034	20	92	58	4,6	2,9
BHBA-035	67	91	83	1,3	1,2
BHBA-036	28	225	58	8	2,1
BHBA-037	45	91	60	2	1,3
BHBA-038	5,1	19	6,1	3,7	1,2
BHBA-039	3,6	65	13	18	3,6
BHBA-040	11	72	130	6,5	11,8
BHBA-041	4,3	20	4,7	4,6	1,0
BHBA-042	3,1	9,4	2,3	3	0,74
BHBA-043	5,2	44	25	8,5	4,8
BHBA-044	2	26	3,4	13	1,7
BHBA-045	4	91	40	22,7	10

(\*) La relación entre la "actividad de RAR $\alpha$ " y la "actividad de RAR $\beta$ " se denomina "relación RAR $\alpha$ /RAR $\beta$ " y refleja el factor de selectividad para RAR $\alpha$  sobre RAR $\beta$ . Un valor superior a 1 indica selectividad para RAR $\alpha$ .

(\*\*) La relación entre la "actividad de RAR $\alpha$ " y la "actividad de RAR $\gamma$ " se denomina "relación RAR $\alpha$ /RAR $\gamma$ " y refleja el factor de selectividad para RAR $\alpha$  sobre RAR $\gamma$ . Un valor superior a 1 indica selectividad para RAR $\alpha$ .

- 10 (En la Tabla anterior, "inactivo" significa que no se observó acción agonista a la concentración más alta sometida a ensayo).

Todos los compuestos de BHBA anteriores resultaron ser agonistas de RAR $\alpha$ . La mayoría de los compuestos de BHBA tienen una actividad RAR $\alpha$  inferior a aproximadamente 30 nM. Muchos de los compuestos de BHBA tienen una actividad RAR $\alpha$  inferior a aproximadamente 20 nM. Muchos de los compuestos de BHBA tienen una actividad RAR $\alpha$  inferior a aproximadamente 10 nM. Muchos de los compuestos de BHBA tienen una actividad RAR $\alpha$  inferior a aproximadamente 5 nM. Muchos de los compuestos de BHBA tienen una actividad RAR $\alpha$  inferior a aproximadamente 3 nM.

- 5 Además, la mayoría de los compuestos de BHBA anteriores resultaron ser selectivos para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\beta$ . Para la mayoría de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\beta$  es por un factor o al menos aproximadamente 1,5 (por ejemplo, la relación entre la actividad RAR $\alpha$  y la actividad RAR $\beta$  es de al menos aproximadamente 1,5). Para muchos de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\beta$  es por un factor de al menos aproximadamente 2. Para muchos de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\beta$  es por un factor de al menos aproximadamente 3. Para muchos de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\beta$  es por un factor de al menos aproximadamente 4. Para muchos de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\beta$  es por un factor de al menos aproximadamente 5. Para varios de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\beta$  es por un factor de al menos aproximadamente 10.
- 10 15 20 25
- Además, la mayoría de los compuestos de BHBA anteriores resultaron ser selectivos para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\gamma$ . Para la mayoría de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\gamma$  es por un factor o al menos aproximadamente 2 (por ejemplo, la relación entre la actividad RAR $\alpha$  y la actividad RAR $\gamma$  es de al menos aproximadamente 2). Para muchos de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\gamma$  es por un factor de al menos aproximadamente 3. Para varios de los compuestos de BHBA, la selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\gamma$  es por un factor de al menos aproximadamente 5.

De hecho, muchos de los compuestos de BHBA presentan tanto selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\beta$  por un factor de al menos 3 como selectividad para RAR $\alpha$  en comparación con RAR $\gamma$  por un factor de al menos 3: BHBA-001, BHBA-004, BHBA-007, BHBA-008, BHBA-011, BHBA-013, BHBA-014, BHBA-015, BHBA-018, BHBA-020, BHBA-023, BHBA-025, BHBA-026, BHBA-039, BHBA-040, BHBA-043 y BHBA-045.

A continuación se resumen datos adicionales de ratones y seres humanos para dos compuestos preferentemente.

Tabla 3				
Mamífero	Compuesto	BHBA-001	BHBA-002	
Ratón	Potencia de RAR $\alpha$ - CE <sub>50(nM)</sub>	1,94	11,46	
	Selectividad sobre RAR $\beta$	14 veces	12 veces	
	Selectividad sobre RAR $\gamma$	6 veces	3 veces	
Ser humano	Potencia de RAR $\alpha$ - CE <sub>50(nM)</sub>	2,05	21,45	
	Selectividad sobre RAR $\beta$	23 veces	12 veces	
	Selectividad sobre RAR $\gamma$	5 veces	2 veces	

- 35 40
- Con fines comparativos, Yoshimura *et al.*, 2000, describe la síntesis y los ensayos de una serie de derivados de benzofurano y benzotifeno que tienen un anillo de pirrol central. Véase, por ejemplo, la Tabla 1 en la página 2931 del mismo, de la que se seleccionan ejemplos y se muestran los datos correspondientes a continuación. Se ha publicado que todos los compuestos son agonistas de RAR $\alpha$  y, además, altamente selectivos para RAR $\alpha$ . Sin embargo, los compuestos tenían poca o ninguna actividad agonista de RAR $\alpha$ .

Tabla 4	
Compuestos de Yoshimura <i>et al.</i> , 2000	
1b	
1c	

(continuación)

Compuestos de Yoshimura et al., 2000	
1e	
1f	
1j	

Tabla 5  
Afinidad de unión de Yoshimura et al., 2000

Ejemplo N.º	Cl <sub>50</sub> relativa de RAR•	Cl <sub>50</sub> relativa de RAR•	Cl <sub>50</sub> relativa de RAR•	Relación RAR•/RAR•	Relación RAR•/RAR•
atRA	1	1	1	1	1
1b	1,4 ± 0,3	490 ± 60	> 1000	0,0029	n/d
1c	1,5 ± 0,3	690 ± 300	> 1000	0,0022	n/d
1e	2,5 ± 0,3	> 1000	> 1000	n/d	n/d
1f	1,9 ± 0,4	500 ± 50	> 1000	0,0038	n/d
1j	6,1 ± 0,4	> 1000	> 1000	n/d	n/d

Tabla 6  
Transactivación específica de subtipo de Yoshimura et al., 2000

Ejemplo N.º	CE <sub>30</sub> relativa de RAR•	CE <sub>30</sub> relativa de RAR•	CE <sub>30</sub> relativa de RAR•	Relación RAR•/RAR•	Relación RAR•/RAR•
atRA	1	1	1	1	1
1b	0,37 ± 0,02	25 ± 12	240 ± 30	0,148	9,60
1c	0,70 ± 0,15	110 ± 30	820 ± 290	0,006	7,45
1e	0,80 ± 0,17	210 ± 40	1750 ± 750	0,0038	8,33
1f	0,29 ± 0,04	8,5 ± 0,4	110 ± 20	0,034	12,9
1j	1,3 ± 0,6	130 ± 60	840 ± 360	0,010	6,46

5 Lo anterior ha descrito los principios, realizaciones preferidas y modos de funcionamiento de la presente invención. Sin embargo, la invención no debe interpretarse como limitada a las realizaciones particulares analizadas. En cambio, las realizaciones descritas anteriormente deben considerarse ilustrativas y no restrictivas, y debe apreciarse que los trabajadores expertos en la materia pueden realizar variaciones en estas realizaciones.

10

## Referencias

15 En el presente documento se citan varias patentes y publicaciones con el fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención. A continuación se proporcionan las citas completas para estas referencias.

Agudo M, Yip P, Davies M, Bradbury E, Doherty P., McMahon S, Maden M, Corcoran JP (2010) A retinoic acid receptor beta agonist (CD2019) overcomes inhibition of axonal outgrowth via phosphoinositide 3-kinase signalling in the injured adult spinal cord. *Neurobiol Dis* 37:147-155.

20 Arora et al., 2004, "Compounds", número de publicación de patente de los US 2004/0152699 A1, publicada el 5 de agosto de 2004.

Barrow et al., 2009, "Novel Substituted Pyrazoles, 1,2,4-Oxadiazoles, and 1,3,4-Oxadiazoles", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 2009/146343 A1, publicada el 3 de diciembre de 2009.

25 Barrow et al., 2011, "Novel Substituted Pyrazoles, 1,2,4-Oxadiazoles, and 1,3,4-Oxadiazoles", número de publicación de patente de los EE.UU. US 2011/0081297 A1, publicada el 7 de abril de 2011.

Barth et al., "Methods for treating methylmalonic academia", número de publicación de patente internacional (PCT)

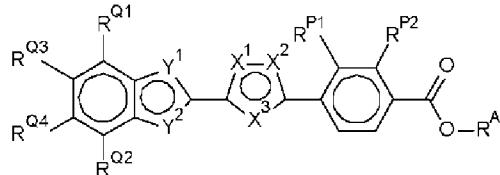
- WO 2011/072281 A1, publicada el 16 de junio de 2011.
- Bastien J, Rochette-Egly C (2004) *Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes*. *Gene* 328: 1-16.
- 5 Bernard et al., 1992, "Identification of synthetic retinoids with selectivity for human nuclear retinoic acid receptor gamma", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 186, págs. 977-983.
- Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, King VR, Bennett GS, Patel PN, Fawcett JW, McMahon SB (2002) *Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury*. *Nature* 416: 636-640.
- 10 Cai et al., 2003, "Substituted 3-aryl-5-aryl-[1,2,4]-oxadiazoles and analogs as activators of caspases and inducers of apoptosis and the use thereof", publicación de patente de los EE.UU. N.º 2003/0045546 A1, publicada el 6 de marzo de 2003.
- 15 Cai et al., 2005, "Substituted 3-aryl-5-aryl-[1,2,4]-oxadiazoles and analogs as activators of caspases and inducers of apoptosis and the use thereof", publicación de patente de los EE.UU. N.º 2005/0154012 A1, publicada el 14 de julio de 2005.
- Cho et al., 2010, "The palladium-catalyzed trifluoromethylation of aryl chlorides", *Science*, Vol. 328, N.º 5986, págs. 1679-1681.
- 20 Corcoran J, Maden M (1999) *Nerve growth factor acts via retinoic acid synthesis to stimulate neurite outgrowth* [carta]. *Nat Neurosci* 2: 307-308.
- Corcoran J, Shroot B, Pizzey J, Maden M (2000) *The role of retinoic acid receptors in neurite outgrowth from different populations of embryonic mouse dorsal root ganglia* [Cita en proceso]. *J Cell Sci* 113 (Parte 14): 2567-2574.
- 25 Corcoran J, So PL, Barber RD, Vincent KJ, Mazarakis ND, Mitrophanous KA, Kingsman SM, Maden M (2002) *Retinoic acid receptor beta2 and neurite outgrowth in the adult mouse spinal cord in vitro*. *J Cell Sci* 115: 3779-3786.
- Delescluse et al., 1991, "Selective high affinity retinoic acid receptor alpha or beta-gamma ligands", *Mol. Pharmacol.*, Vol. 40, págs. 556-562.
- 30 Goncalves et al., 2009, "Sequential RARbeta and alpha signalling in vivo can induce adult forebrain neural progenitor cells to differentiate into neurons through Shh and FGF signalling pathways", *Dev. Biol.*, Vol. 326, págs. 305-313.
- He Z, Koprivica V (2004) *The nogo signaling pathway for regeneration block*. *Annu Rev Neurosci* 27: 341-368.
- 35 Imazaki et al., 2012, "Ruthenium-Catalyzed Transformation of Aryl and Alkenyl Triflates to Halides", *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 134, N.º 36, págs. 14760-14763.
- Karp et al., 2004, "1,2,4-Oxadiazole benzoic acid compounds and their use for nonsense suppression and the treatment of disease", número de publicación de patente de los EE.UU. US 2004/0204461 A1, publicada el 14 de octubre de 2004.
- 40 Kikuchi et al., 2000, "Synthesis and structure-activity relationships of 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8-tetramethyl-2-quinoxaline derivatives with retinoic acid receptor • activity", *J. Med. Chem.*, Vol. 43, págs. 409-419.
- Kikuchi et al., 2001, "Heterocycle-containing carboxylic acid derivative and drug containing the same", patente de los EE.UU. N.º 6.329.402 concedida el 11 de diciembre de 2001.
- 45 Kimura et al., 2003, "Function regulator for retinoid relative receptor", número de publicación de patente japonesa JP 2003-81832, publicada el 19 de marzo de 2003.
- Kobayashi et al., 2003, "Combinatorial library of heterocyclic compounds", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 03/062230 A1, publicada el 31 de julio de 2003.
- Kwon BK, Tetzlaff W (2001) *Spinal cord regeneration: from gene to transplants*. *Spine* 26: S13-S22.
- Lehmann et al., 2005, "New Treatment of GERD II", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 2005/077373 A2, publicada el 25 de agosto de 2005.
- 50 Leid M, Kastner P, Chambon P (1992) *Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signalling pathways*. *Trends Biochem Sci* 17: 427-433.
- Lu P, Yang H, Jones LL, Filbin MT, Tuszynski MH (2004) *Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury*. *J Neurosci* 24: 6402-6409.
- Lund et al., 2005, "Discovery of a potent, orally available, and isoform-selected retinoic acid • 2 receptor agonist", *J. Med. Chem.*, Vol. 48, págs. 7517-7519.
- 55 Maden y Corcoran, 2000, "Factor", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 00/57900 A2, publicada el 5 de octubre de 2000.
- Maden et al., 1996, "Vitamin A-deficient quail embryos have half a hindbrain and other neural defects", *Curr. Biol.*, Vol. 6, págs. 417-426.
- McOmie et al., 1968, "Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide", *Tetrahedron*, Vol. 24, N.º 5, págs. 2289-2292.
- Olsson et al., 2009, "Compounds with activity at retinoic acid receptors", publicación de patente de los EE.UU. N.º 2009/0176837 A1, publicada el 9 de julio de 2009.
- 60 Pan et al., 2011, "An Improved Palladium-Catalyzed Conversion of Aryl and Vinyl Triflates to Bromides and Chlorides", *Organic Letters*, Vol. 13, N.º 18, págs. 4974-4976.
- Paxinos y Watson, 2002, "The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates", 2.ª edición, Academic Press, Londres.
- Quinn SD, De Boni U (1991) *Enhanced neuronal regeneration by retinoic acid of murine dorsal root ganglia and of fetal murine and human spinal cord in vitro*. *In Vitro Cell Dev Biol* 27: 55-62.
- 65 Ritter, 1993, "Synthetic transformations of vinyl and aryl triflates", *Synthesis*, Vol. 8, págs. 735-762.
- Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, Schwab ME (1994) *Neurotrophin-3 enhances sprouting of*

- 5 *corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion [véanse los comentarios]*. *Nature* 367: 170-173.
- Seino *et al.*, 2004, "Prevention of acute and chronic allograft rejection by a novel retinoic acid receptor- $\alpha$ -selective agonist", *Inter. Immunology*, Vol. 16, N.<sup>o</sup> 5, págs. 665-673.
- 10 So PL, Yip PK, Bunting S, Wong LF, Mazarakis ND, Hall S, McMahon S, Maden M, Corcoran JP (2006) *Interactions between retinoic acid, nerve growth factor and sonic hedgehog signalling pathways in neurite outgrowth*. *Dev Biol* 298: 167-175.
- Tagami *et al.*, 1997, "Fused-ring carboxylic acid derivatives", número de publicación de patente europea EP 0889032 A1, publicada el 07 de enero de 1999.
- 15 Tagami *et al.*, 2000a, "Fused-ring carboxylic acid derivatives", patente de los EE.UU. N.<sup>o</sup> 6.121.309 concedida el 19 de septiembre de 2000.
- Tagami *et al.*, 2000b, "Carboxylic acid derivatives having fused rings", patente de los EE.UU. N.<sup>o</sup> 6.110.959 concedida el 29 de agosto de 2000.
- 15 Tagami *et al.*, 2002, "Carboxylic acid derivatives having fused rings", patente de los EE.UU. N.<sup>o</sup> 6.358.995 concedida el 19 de marzo de 2002.
- Tsuda *et al.*, 1999, "Pyrrole derivatives and medicinal composition", patente de los EE.UU. N.<sup>o</sup> 5.998.459 concedida el 7 de diciembre de 1999.
- 20 Watson *et al.*, 2009, "Formation of ArF from LPdAr(F): Catalytic conversion of aryl triflates to aryl fluorides", *Science*, Vol. 325, págs. 1661-1664.
- White *et al.*, 1998, "Defects in embryonic hindbrain development and fetal resorption resulting from vitamin A deficiency in the rat are prevented by feeding pharmacological levels of all-trans-retinoic acid", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, págs. 13459-12364.
- 25 Williams G, Eickholt BJ, Maison P, Prinjha R, Walsh FS, Doherty P (2005) *A complementary peptide approach applied to the design of novel semaphorin/neuropilin antagonists*. *J Neurochem* 92: 1180-1190.
- Wong LF, Yip PK, Battaglia A, Grist J, Corcoran J, Maden M, Azzouz M, Kingsman SM, Kingsman AJ, Mazarakis ND, McMahon SB (2006) *Retinoic acid receptor beta2 promotes functional regeneration of sensory axons in the spinal cord*. *Nat Neurosci* 9: 243-250.
- 30 Yamauchi *et al.*, 2001, "Methods for preventing, inhibiting, or treating graft rejection reactions in graft-versus-host disease (GVHD) and organ transplantation", número de patente de los US 6258811 B1, concedida el 10 de julio de 2001.
- Yamauchi *et al.*, 2000, "Retinoic acid agonists as preventive and therapeutic agents for nephritis", número de publicación de patente europea EP 1025857 A1, publicada el 9 de agosto de 2000.
- 35 Yamauchi *et al.*, 1997, "Methods for preventing, inhibiting, or treating graft rejection reactions in graft-versus-host disease (GVHD) and organ transplantation", número de publicación de patente europea EP 0930075 A1, publicada el 21 de julio de 1999.
- Yamauchi *et al.*, 2002, "Retinoic acid agonists as preventive and therapeutic agents for nephritis", patente de los EE.UU. N.<sup>o</sup> 6.355.669 concedida el 12 de marzo de 2002.
- 40 Yip PK, Wong LF, Pattinson D, Battaglia A, Grist J, Bradbury EJ, Maden M, McMahon SB, Mazarakis ND (2006) *Lentiviral vector expressing retinoic acid receptor beta2 promotes recovery of function after corticospinal tract injury in the adult rat spinal cord*. *Hum Mol Genet* 15: 3107-3118.
- Yoshimura *et al.*, 2000, "Discovery of novel and potent retinoic acid receptor  $\alpha$ -agonists: synthesis and evaluation of benzofuranyl-pyrrole and benzothiophenyl-pyrrole derivatives", *J. Med. Chem.*, Vol. 43, págs. 2929-2937.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de los compuestos de la siguiente fórmula y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:

5



en donde:

- 10 uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es independientemente O o S;  
cada uno de los otros dos de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es N;  
 $Y^1$  es independientemente O o S;  
 $Y^2$  es independientemente CH, CR $Y$  o N;  
 $-R^Y$  es alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
15  $-R^{Q1}$  es independientemente  $-R^{Q1A}$ ,  $-R^{Q1B}$  o  $-R^{Q1C}$ ;  
 $-R^{Q1A}$  es alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q1B}$  es -F, -Cl, -Br, o -I;  
 $-R^{Q1C}$  es -CF<sub>3</sub>;  
 $-R^{Q2}$  es independientemente  $-R^{Q2A}$ ,  $-R^{Q2B}$  o  $-R^{Q2C}$ ;  
20  $-R^{Q2A}$  es alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q2B}$  es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;  
 $-R^{Q2C}$  es -CF<sub>3</sub>;  
 $-R^{Q3}$  es independientemente -H o  $-R^{Q3X}$ ;  
25  $-R^{Q3X}$  es independientemente  $-R^{Q3A}$ ,  $-R^{Q3B}$ ,  $-R^{Q3C}$  o  $-R^{Q3D}$ ;  
 $-R^{Q3A}$  es alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q3B}$  es alcoxi C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q3C}$  es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;  
30  $-R^{Q3D}$  es -CF<sub>3</sub>;  
 $-R^{Q4}$  es independientemente -H o  $-R^{Q4X}$ ;  
 $-R^{Q4X}$  es independientemente  $-R^{Q4A}$ ,  $-R^{Q4B}$ ,  $-R^{Q4C}$  o  $-R^{Q4D}$ ;  
 $-R^{Q4A}$  es alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
35  $-R^{Q4B}$  es alcoxi C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{Q4C}$  es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;  
 $-R^{Q4D}$  es -CF<sub>3</sub>;  
40 uno de  $-R^P1$  y  $-R^P2$  es -H o  $-R^P$ ;  
el otro de  $-R^P1$  y  $-R^P2$  es -H;  
 $-R^P$  es independientemente  $-R^{PA}$ ,  $-R^{PB}$ ,  $-R^{PC}$  o  $-R^{PD}$ ;  
 $-R^{PA}$  es alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
 $-R^{PB}$  es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;  
45  $-R^{PC}$  es -CF<sub>3</sub>;  
 $-R^{PD}$  es independientemente -NH<sub>2</sub> o -NHR<sup>PDD</sup>;  
 $-R^{PDD}$  es alquilo C<sub>1-3</sub> lineal o ramificado saturado;  
 $-R^A$  es independientemente -H o  $-R^{AA}$ ; y  
 $-R^{AA}$  es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> lineal o ramificado, fenilo o bencilo.

45

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:  
 $Y^1$  es O;  $Y^2$  es N; y  $Y^3$  es N.

50

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde:  
 $Y^1$  es O; y  $Y^2$  es CH.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

55

- $-R^{Q1}$  es independientemente  $-R^{Q1A}$  o  $-R^{Q1B}$ ;  
 $-R^{Q1A}$  es -Me;  
 $-R^{Q1B}$  es -F o -Cl;  
 $-R^{Q2}$  es independientemente  $-R^{Q2A}$  o  $-R^{Q2B}$ ;  
 $-R^{Q2A}$  es -Me;  
 $-R^{Q2B}$  es -F o -Cl;  
60  $-R^{Q3}$  es -H; y

-R<sup>Q4</sup> es -H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

5 -R<sup>Q1</sup> es -R<sup>Q1A</sup>;  
 -R<sup>Q1A</sup> es -Me;  
 -R<sup>Q2</sup> es -R<sup>Q2A</sup>;  
 -R<sup>Q2A</sup> es -Me;  
 -R<sup>Q3</sup> es -H; y  
 10 -R<sup>Q4</sup> es -H.

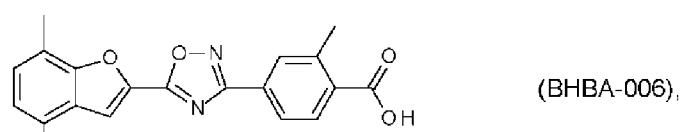
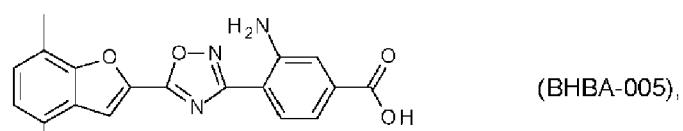
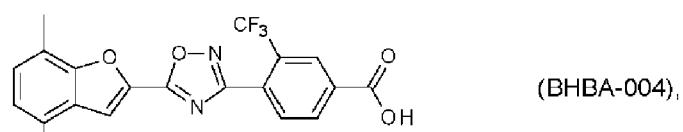
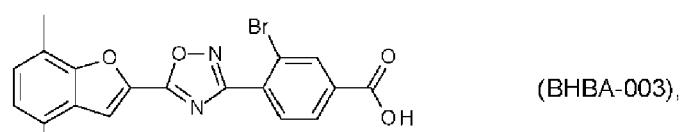
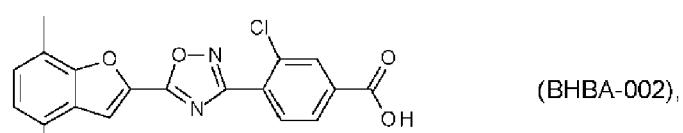
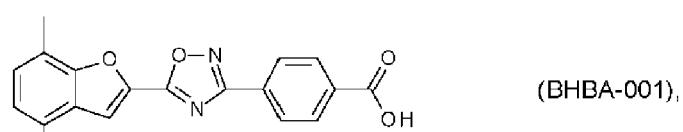
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

15 -R<sup>P</sup> es independientemente -R<sup>PA</sup> o -R<sup>PB</sup>;  
 -R<sup>PA</sup> es -Me; y  
 -R<sup>PB</sup> es independientemente -F o -Cl.

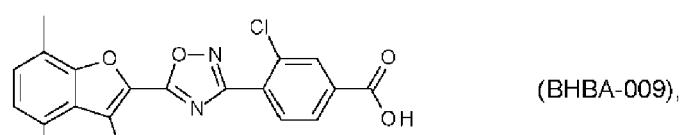
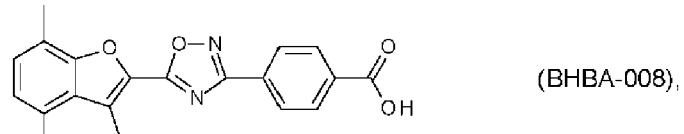
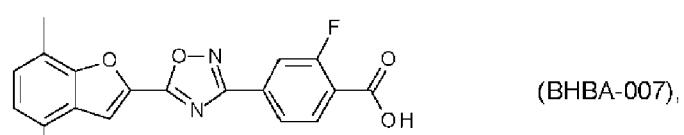
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

-R<sup>A</sup> es -H.

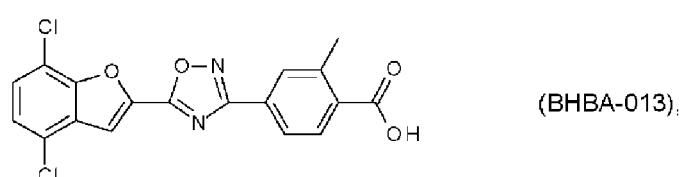
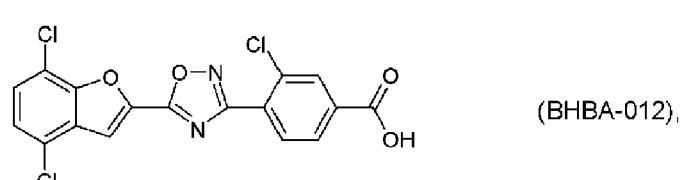
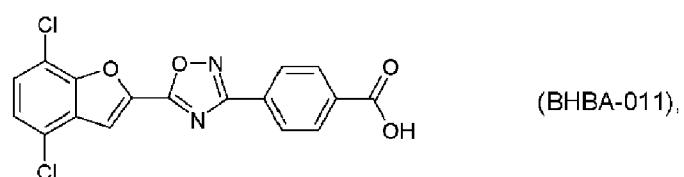
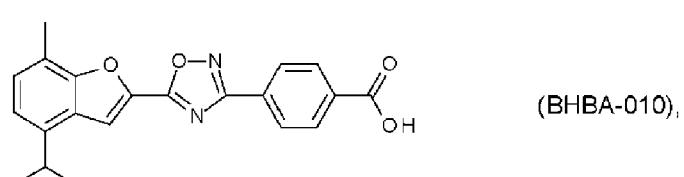
20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de una de las siguientes fórmulas, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



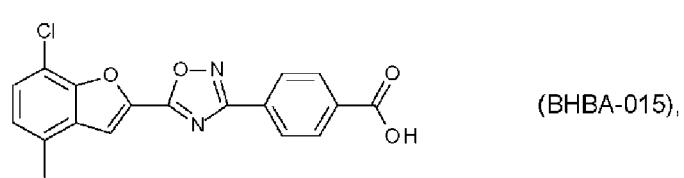
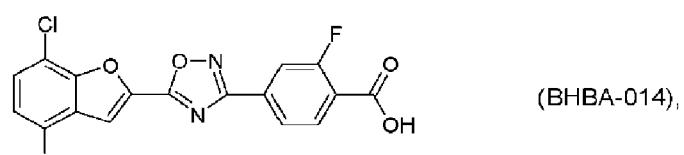
5



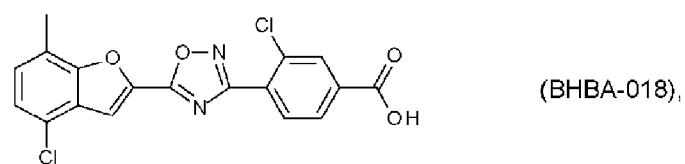
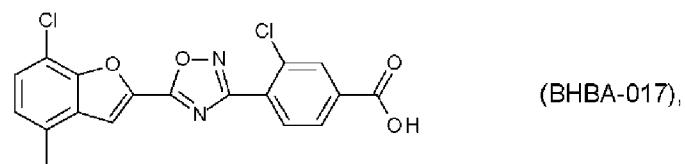
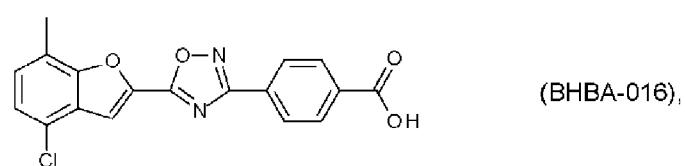
10



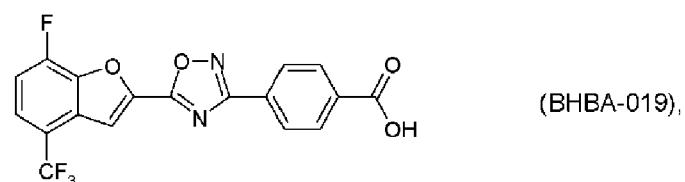
15



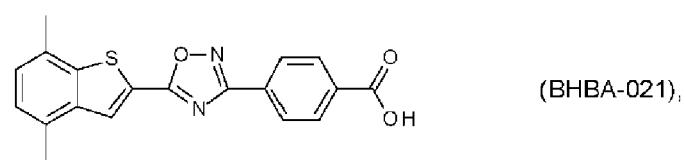
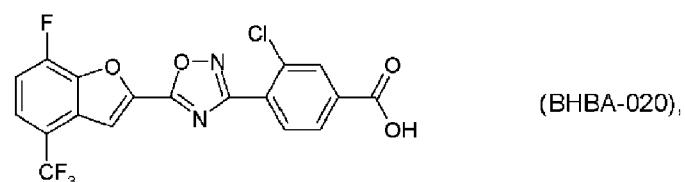
5



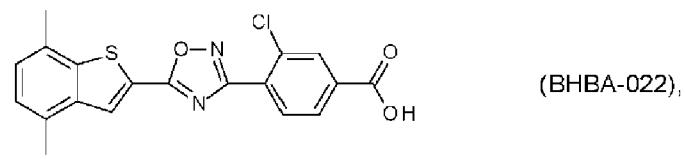
5



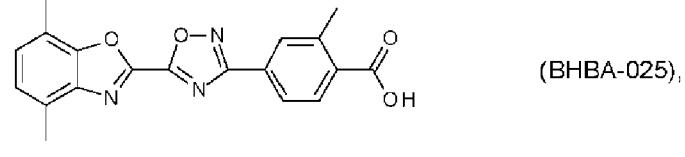
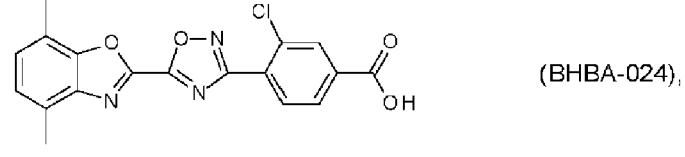
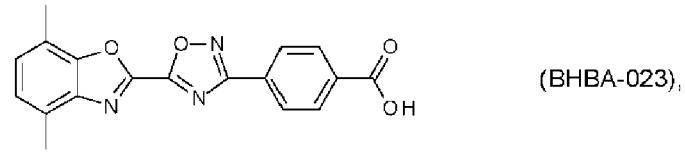
10



10

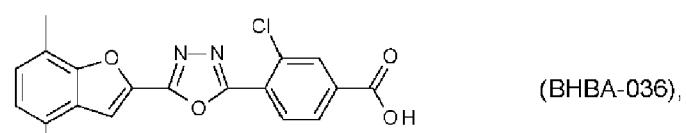


15

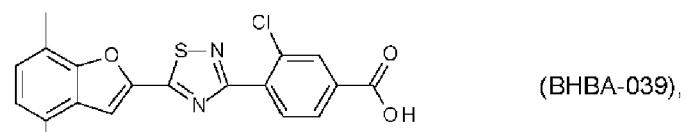


		(BHBA-026),
5		(BHBA-027),
		(BHBA-028),
10		(BHBA-029),
		(BHBA-030),
15		(BHBA-031),
		(BHBA-032),
20		(BHBA-033),
		(BHBA-034),
		(BHBA-035),

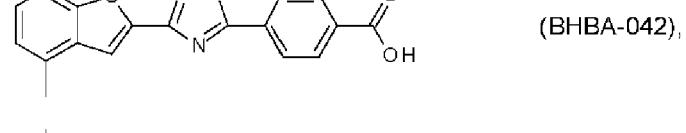
5



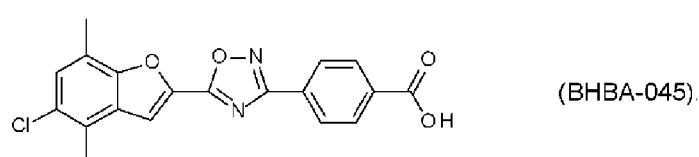
10



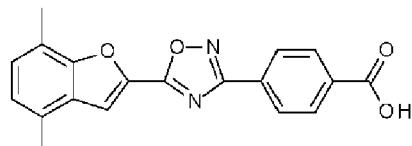
15



20



9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la siguiente fórmula, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

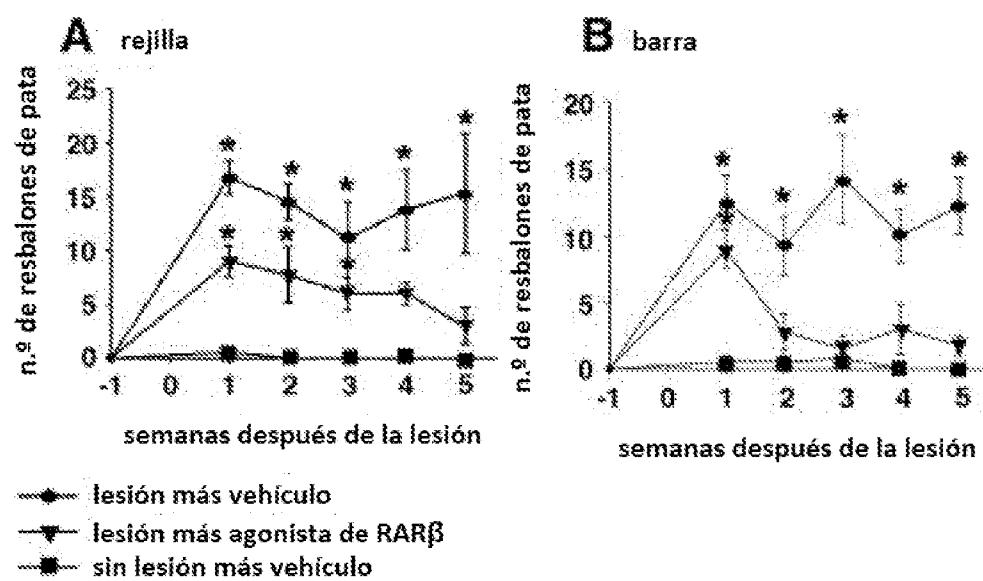


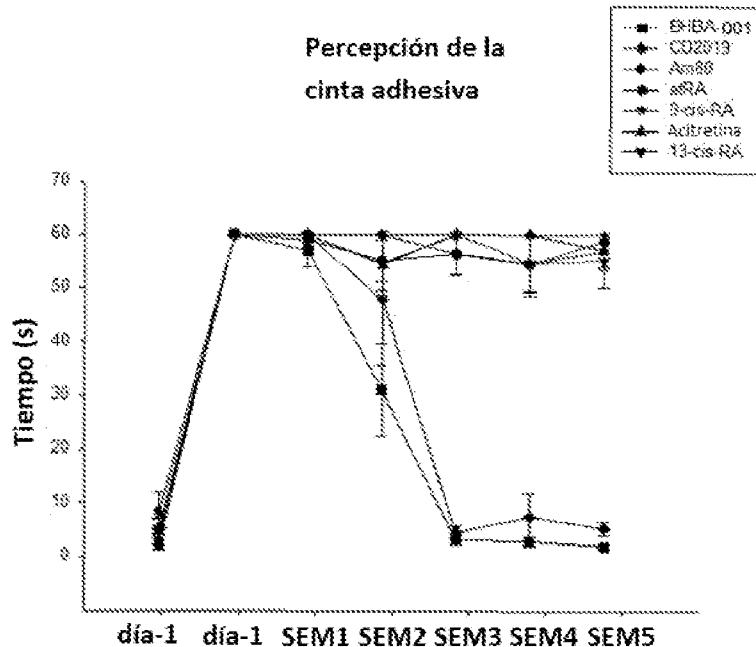
(BHBA-001).

- 5 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un portador, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 10 11. Un método de activación del receptor • del ácido retinoico (RAR•) *in vitro*, que comprende poner en contacto RAR• con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 15 12. Un método para provocar o promover el desarrollo de neuritas, el crecimiento de neuritas y/o la regeneración de neuritas, que comprende poner en contacto una neurona, *in vitro*, con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 15 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 20 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en un método de tratamiento de:
- 20 una lesión neurológica;  
una lesión del sistema nervioso central (SNC);  
una lesión del sistema nervioso periférico (SNP);  
una lesión nerviosa;  
25 una lesión nerviosa del SNP;  
una lesión nerviosa del SNC;  
una lesión de la médula espinal;  
una lesión de la médula espinal provocada por un traumatismo;  
30 una lesión del nervio óptico;  
una lesión del nervio óptico provocada por el glaucoma;  
una neuropatía;  
una neuropatía del SNP;  
una neuropatía del SNC;  
35 una neuropatía de la médula espinal;  
una neuropatía del nervio óptico;  
neuropatía diabética;  
neuropatía por SIDA;  
neuropatía leprótica;  
40 neuropatía periférica;  
polineuropatía; mononeuropatía; mononeuritis múltiple; neuropatía autonómica;  
un trastorno neurodegenerativo;  
un trastorno cognitivo; deterioro de la memoria; déficit de memoria; demencia senil; enfermedad de Alzheimer;  
45 enfermedad de Alzheimer en fase inicial; enfermedad de Alzheimer en fase intermedia; enfermedad de Alzheimer en fase avanzada; deterioro cognitivo; defecto cognitivo leve;  
enfermedad de Huntington;  
enfermedad de Parkinson;  
enfermedad de la motoneurona;  
parálisis localizada;  
50 parálisis de Bell;  
impotencia de base neural;  
impotencia de base neural provocada por un traumatismo nervioso después de una prostatectomía radical;  
parálisis;  
monoplejia; tetraplejia; paraplejia;  
55 un trastorno neurológico provocado por una lesión neurológica;  
un trastorno neurológico provocado por una neuropatía; o  
una lesión neurológica provocada por una neuropatía.
- 55 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en un método de tratamiento de:  
una neuropatía.
- 60 16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en un método de tratamiento de:

- 5        una neuropatía del SNP;  
      una neuropatía del SNC;  
      una neuropatía de la médula espinal;  
      una neuropatía del nervio óptico;  
      neuropatía diabética;  
      neuropatía por SIDA;  
      neuropatía leprótica;  
      neuropatía periférica;  
10        polineuropatía;  
      mononeuropatía;  
      mononeuritis múltiple; o  
      neuropatía autonómica.
- 15      17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en un método de tratamiento de:  
          una lesión neurológica;  
          una lesión del sistema nervioso central (SNC);  
          una lesión del sistema nervioso periférico (SNP);  
20        una lesión nerviosa;  
          una lesión nerviosa del SNP;  
          una lesión nerviosa del SNC;  
          una lesión de la médula espinal;  
          una lesión de la médula espinal provocada por un traumatismo;  
25        una lesión del nervio óptico; o  
          una lesión del nervio óptico provocada por el glaucoma.
18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en un método de tratamiento de:  
una lesión de la médula espinal.

FIGURA 1



**FIGURA 2****(A)****(B)**