

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 253**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2019** **PCT/EP2019/060211**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020** **WO20211956**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2019** **E 19724354 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025** **EP 3956323**

54 Título: **Derivados de oxazol y oxadiazol útiles como agonistas del receptor de ácidos grasos libres 1**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2025

73 Titular/es:

HALO THERAPEUTICS LTD (100.00%)
Ty Merlin Caerphilly Business Park Van Road
Caerphilly, Wales CF83 3GS, GB

72 Inventor/es:

SHAFEEV, MIKHAIL;
FITZGERALD, DANIEL JOSEF;
SCHELSHORN, DOMINIK WOLFGANG y
PERVAK, IGOR I.

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 3 028 253 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

Derivados de oxazol y oxadiazol útiles como agonistas del receptor de ácidos grasos libres 1

- 5 La presente invención se refiere a nuevos agonistas del receptor de ácidos grasos libres (FFAR), en particular agonistas de FFAR1 como se define en la reivindicación 1. La invención también se refiere a compuestos como se definen en la reivindicación 20 para su uso como agonistas de FFAR en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) y/o condiciones prediabéticas.
- 10 Los receptores de ácidos grasos libres son receptores acoplados a proteínas G que se unen a ácidos grasos libres [1]. Los receptores de ácidos grasos libres tienen una amplia distribución tisular, por ejemplo, se expresan en la boca (posiblemente para percibir el sabor graso), el sistema digestivo (como sensores de energía y sensores de alimentación), células Beta pancreáticas (para percibir la alimentación), e incluso en el SNC (de función aún desconocida). Existen al menos cuatro FFAR diferentes, cada uno codificado por un gen distinto (FFAR1, FFAR2, FFAR3, FFAR4). Los resultados preliminares sugieren que el FFAR2 y el FFAR3 pueden interactuar para formar un heterómero receptor FFAR2-FFAR3. [2] Los receptores de ácidos grasos libres (FFA, nomenclatura acordada por el Subcomité NC-IUPHAR para receptores de ácidos grasos libres [3,4]) son activados por ácidos grasos libres. Los ácidos grasos saturados e insaturados de cadena larga (C14:0 (ácido mirístico), C16:0 (ácido palmítico), C18:1 (ácido oleico), C18:2 (ácido linoleico), C18:3, (ácido α -linolénico), C20:4 (ácido araquidónico), C20:5, n-3 (EPA) y C22:6, n-3 (ácido docosahexaenoico)) activan los receptores FFAR1 [5, 6, 7] y FFAR4 [8, 9, 10], mientras que los ácidos grasos de cadena corta (C2 (ácido acético), C3 (ácido propanoico), C4 (ácido butírico) y C5 (ácido pentanoico)) activan los receptores FFAR2 [11, 12, 13] y FFAR3 [11, 12]. La estructura cristalina del FFAR1 unido a un agonista se ha descrito en [14].
- 25 El FFAR1 también se conoce como GPR40, el FFAR4 es conocido como GPR120.

Se están desarrollando varios agonistas de FFAR1 (GPR40) conocidos como fármacos para la diabetes de tipo 2. Un ejemplo es el fasiglifam (TAK-875), un agonista muy potente del GPR40 (CE_{50} nanomolar baja en el GPR40 humano) con una marcada selectividad sobre otros receptores de la familia de los FFA (es decir, el GPR120). Estimula la secreción de insulina independientemente de los niveles de glucosa en sangre, lo que llevó a la expectativa de que el TAK-875, en contraste con otros medicamentos antidiabéticos, no induciría hipoglucemia, al tiempo que provocaría también un menor aumento de peso [15]. A pesar de que era muy prometedor, el desarrollo del TAK-875 se interrumpió en 2013 debido a problemas de toxicidad (hepática) en los ensayos clínicos de fase III. También se detuvo el desarrollo clínico de otros agonistas del FFAR1 (GPR40), tales como LY2881835 [16] y AMG 837 [17], debido a problemas de toxicidad.

Varios agonistas del FFAR4 (GPR120) están en fase de desarrollo preliminar. En la búsqueda de compuestos que se unieran al FFAR4 (GPR120) y lo activaran: por ejemplo, GW9508, identificado inicialmente como un agonista del GPR40, se demostró que también activa moderadamente el GPR120 [17]. Sin embargo, la doble especificidad del GW9508 para el GPR40 y el GPR120 representa una variable de confusión en la interpretación de los resultados de los estudios en los que se utiliza el GW9508 como consecuencia de los efectos inespecíficos en el GPR40. Investigaciones posteriores identificaron otros posibles agonistas del GPR120, incluido el compuesto de origen vegetal ácido grifólico, que actúa como agonista parcialmente selectivo del GPR120 [18], y el NCG21 [19] así como el GSK-137647A [20], que se consideran selectivos para el GPR120. Recientemente, el TUG891 se ha comercializado como agonista del GPR120. Se ha informado de que el TUG891 es potente y selectivo para el GPR120, demostrando una mayor selectividad y potencia para el GPR120 que para el GPR40 [21].

La amplia distribución tisular de los FFAR y sus funciones fisiológicas aparentemente diversas en el organismo han dado lugar a que se investigue esta clase de diana para varios tipos de enfermedades. La amplia distribución tisular de la familia FFAR y su implicación en múltiples procesos fisiológicos también significa que la selectividad de dianas dentro de la familia FFAR es una cuestión importante que se ha de tener en cuenta en el contexto del desarrollo de moléculas terapéuticas. El FFAR1/GPR40 ha surgido como diana para el tratamiento de la (DMT2). La DMT2 es una enfermedad en la que la homeostasis del azúcar en sangre está regulada de forma inadecuada por la insulina. La insulina es secretada por las células B del páncreas en respuesta a un aumento de la glucosa plasmática, con varios tipos adicionales de señales que se combinan para modificar su tasa de secreción de insulina a partir de las células B del páncreas. Una de esas señales procede de los ácidos grasos libres que circulan por el torrente sanguíneo, que normalmente acompañan a la elevación de la glucemia tras la alimentación. En 2003, se demostró [6] que el FFAR1/GPR40 se expresa abundantemente en la superficie de las células beta pancreáticas y funciona como receptor de los FFA de cadena larga, y que estos FFA amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Se demostró que el agonismo del FFAR1/GPR40 en las células beta pancreáticas amplificaba la secreción de insulina durante un periodo que abarcaba horas, e incluso el agonismo completo del receptor no parecía dar lugar a la secreción de niveles de insulina suficientes para provocar una hipoglucemia. La hipoglucemia significa un bajo nivel de glucosa en sangre, y la hipoglucemia grave se produce cuando el nivel de glucosa en sangre es tan bajo que el paciente es incapaz de mantener una actividad normal, y puede provocarle la pérdida de conciencia y poner en peligro su vida (debido a la falta de oxígeno en el cerebro, cuya función depende crucialmente de un suministro adecuado de

glucosa). De forma crítica, los fármacos estimulantes de la insulina disponibles para tratar la DMT2 por lo general tienen el potencial de provocar una secreción de insulina inadecuadamente elevada y desencadenar una hipoglucemia grave. Dado que la hipoglucemia grave no puede desencadenarse por el agonismo del GPR40, los agonistas del GPR40, por consiguiente, tienen un gran potencial para el tratamiento de la DMT2.

5 Zahanich *et al.* (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* Vol. 25., ed.), n.º 16, 2015) divulgan ciertos fenoximetil 1,3-oxazoles y 1,2,4-oxadiazoles como agonistas del FFAR1.

El problema técnico subyacente de la presente invención es proporcionar agonistas de los FFAR, en particular
10 agonistas del FFAR1.

La solución del problema técnico anterior se proporciona mediante las realizaciones de la presente invención como se caracteriza en las reivindicaciones, la presente descripción y los dibujos.

15 En particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I)



incluidos los enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, cocristales o sales farmacéuticamente aceptables, y
20 complejos del mismo;

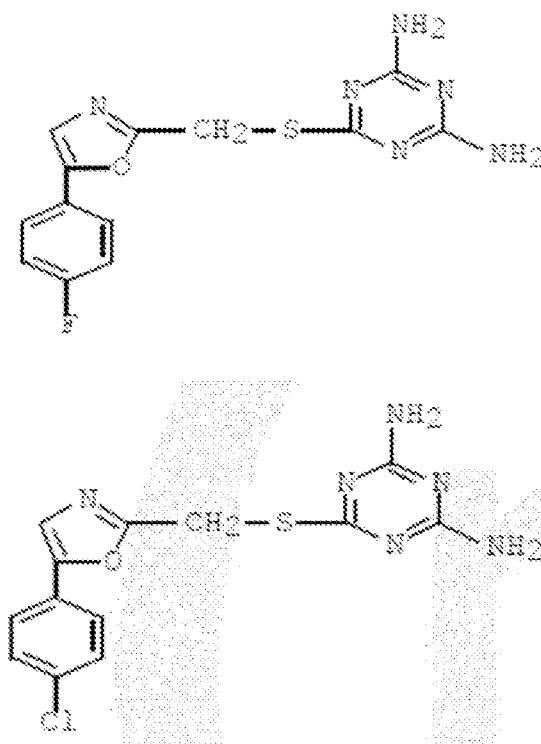
donde

OXA es 1,3-oxazolilo;

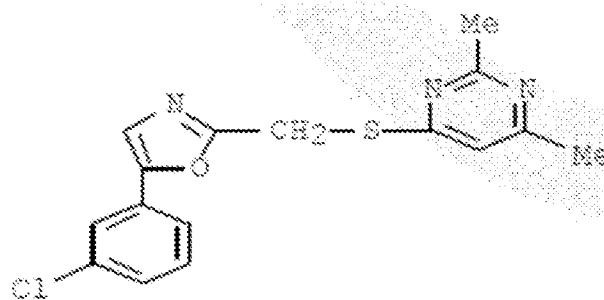
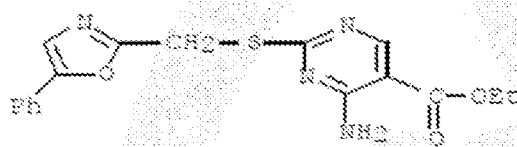
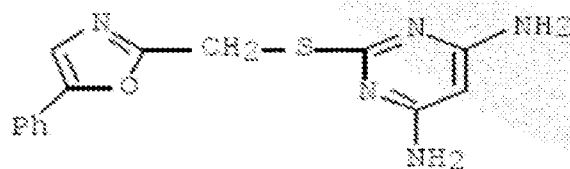
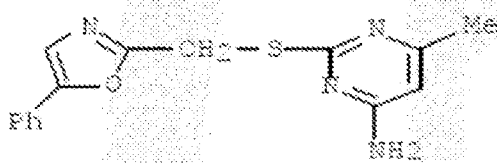
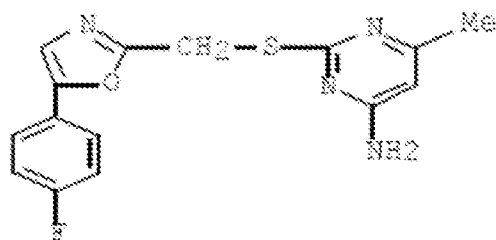
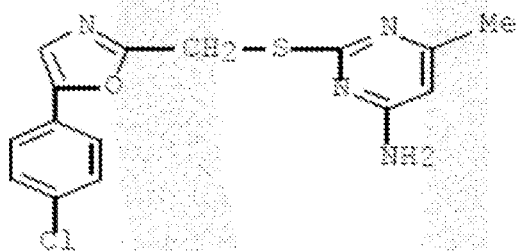
el grupo R^1-S-CH_2 está unido al C² del 1,3-oxazolilo y el grupo R^2 está unido al C⁴ del 1,3-oxazolilo;

25 R^1 es un grupo heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en 1,3,5-triazinilo y pirimidinilo que está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₃-amino, heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros cuyos sustituyentes pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en haluro, ciano y alquilo C₁-C₆, donde el grupo arilo de 6 miembros y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, respectivamente,
30 pueden estar condensados con dicho grupo 1,3,5-triazinilo o pirimidilo, respectivamente, y

R^2 es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haluro, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más haluros, alcoxi C₁-C₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más haluros, hidroxi-alquilo C₁-C₆, sulfonil-alquilo-(C₁-C₆), sulfamidil-N-alquilo C₁-C₆ y carboxamidil-N-mono- o -N,N-di-alquil C₁-C₆,
35 con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

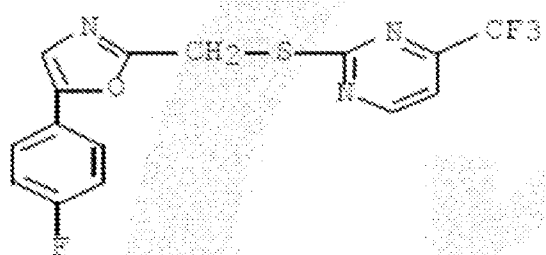
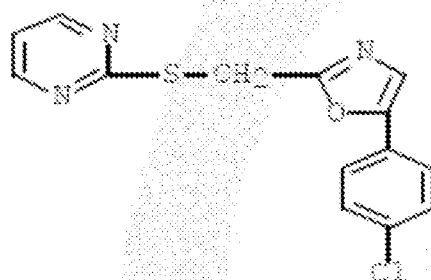
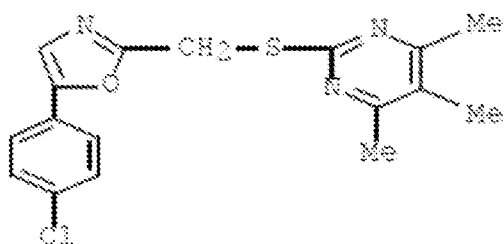
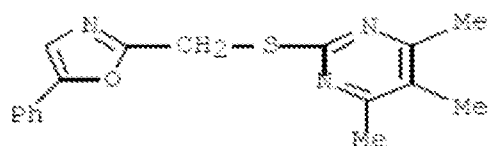
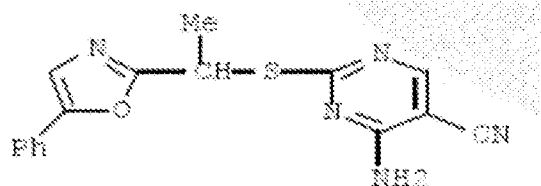
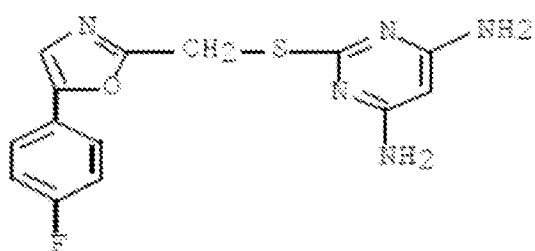


40



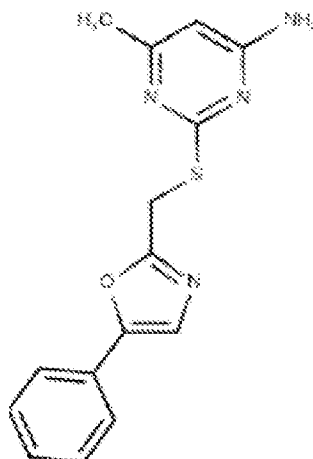
5

10



5

10



Los sustituyentes de haluro preferentes de la invención se seleccionan entre Cl, Br y F.

- 5 En el contexto de la presente invención, el "(grupo) alquilo C₁-C₆" se refiere a, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, o similares. Los grupos alquilo C₁-C₅, más preferentemente los mencionados anteriormente, son preferentes. También ha de entenderse que los ejemplos anteriores y las realizaciones preferentes de "alquilo C₁-C₆" también se refieren a sustituyentes en los que está presente dicho "alquilo
- 10 C₁-C₆". Cualquier grupo alquilo de los mencionados en el presente documento que tenga más de 2 carbonos puede ser de cadena lineal o ramificada.

- En el contexto de la presente invención, el grupo alcoxi C₁-C₄ se refiere a, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi o similares. Los grupos alcoxi C₁-C₃, más preferentemente los mencionados anteriormente, son preferentes. Cualquier grupo alcoxi de los mencionados en el presente documento que tenga más de 2 carbonos puede ser de cadena lineal o ramificada.
- 15

- En el contexto de la presente invención, un "(grupo) N-mono-alquil C₁-C₃-amino" significa, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino o similares.
- 20

- En el contexto de la presente invención, un "(grupo) N,N-di-alquil C₁-C₃-amino" significa, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, o similares. Debe entenderse que los grupos alquilo C₁-C₃ del (grupo) N,N-di-alquil C₁-C₃-amino también pueden ser diferentes entre sí.

- 25 En el contexto de la presente invención, un "(grupo) cicloalquilo C₃-C₆" significa, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o similares. Los grupos cicloalquilo C₃-C₅, más preferentemente los mencionados anteriormente, son preferentes.

- En el contexto de la presente invención, el sustituyente arilo de 6 miembros de 1,2,4-triazina o pirimidina en la definición de R² de la fórmula general (I) significa fenilo.
- 30

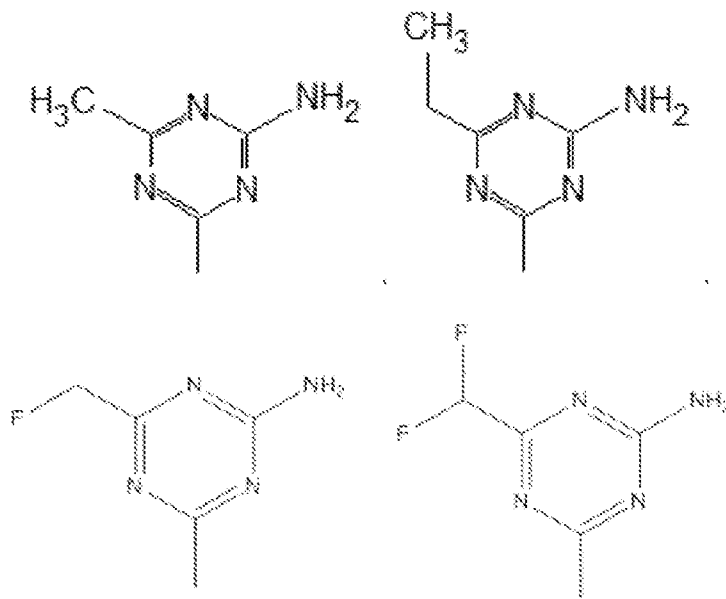
- En el contexto de la presente invención, ejemplos del "(grupo) heterarilo de 5 o 6 miembros" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Ejemplos de los mismos incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), y similares.
- 35
- 40

- En el contexto de la presente invención, un "(grupo) heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros" significa un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, como un átomo que constituye el anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Ejemplos de los mismos incluyen azetidínilo (por ejemplo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolinilo (por
- 45

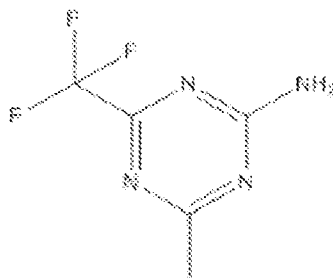
ejemplo, tiomorfolino), piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), dihidrotiopirano (por ejemplo, dihidrotiopiran-3-ilo, dihidrotiopiran-4-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo),
 5 dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxazin-3-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-piranilo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo),
 10 tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), oxetanilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), dihidropiridilo (por ejemplo, dihidropiridin-1-ilo, dihidropiridin-2-ilo, dihidropiridin-3-ilo, dihidropiridin-4-ilo), tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo y similares.

En realizaciones preferentes de la invención R^1 es 1,3,5-triazinilo sustituido como se ha definido anteriormente en la fórmula general (I). Es preferente además que, si el grupo 1,3,5-triazinilo está sustituido con más de un sustituyente,
 20 los sustituyentes sean diferentes. De acuerdo con una realización preferente adicional, el grupo 1,3,5 triazinilo está sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, metilo, etilo, isopropilo y *tert*-butilo, que a su vez puede estar sustituido con uno o más haluros, preferentemente Cl, F y/o Br.

De acuerdo con compuestos particularmente preferentes de las invenciones R^1 se selecciona del grupo que consiste
 25 en



30 y

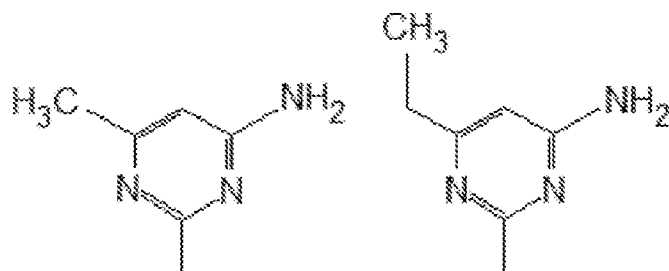


35 En otras realizaciones preferentes de la invención, R^1 es pirimidinilo sustituido como se ha definido anteriormente en la fórmula general (I). Es preferente además que, si el grupo pirimidinilo está sustituido con más de un sustituyente,

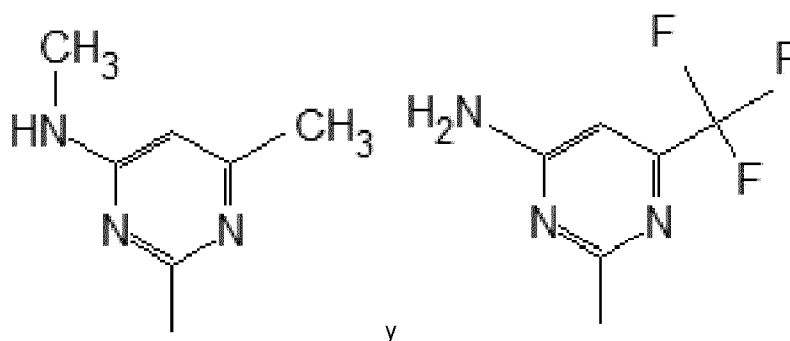
los sustituyentes sean diferentes. De acuerdo con realizaciones preferentes adicionales, el grupo pirimidinilo está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino (preferentemente mono- o di-sustituido con metilo, más preferentemente metilamino), metilo y etilo, donde estos dos últimos grupos están sustituidos con uno o más haluros como se ha definido anteriormente.

5

De acuerdo con realizaciones particularmente preferentes del compuesto de la invención R^1 se selecciona del grupo que consiste en



10

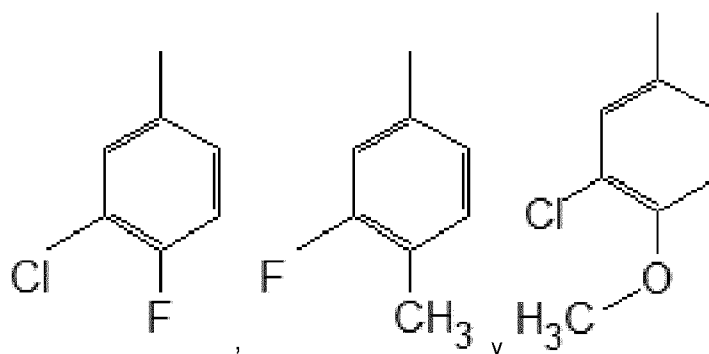


y

De acuerdo con otras realizaciones preferentes de la invención son compuestos de fórmula general (I) en los que R^2 está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br, F, metilo, trifluorometilo, metoxi y etoxi. Además, es preferente que R^2 esté sustituido en al menos una posición *meta* y/o al menos una posición *orto*.

15

De acuerdo con realizaciones particularmente preferentes de la invención R^2 se selecciona del grupo que consiste en

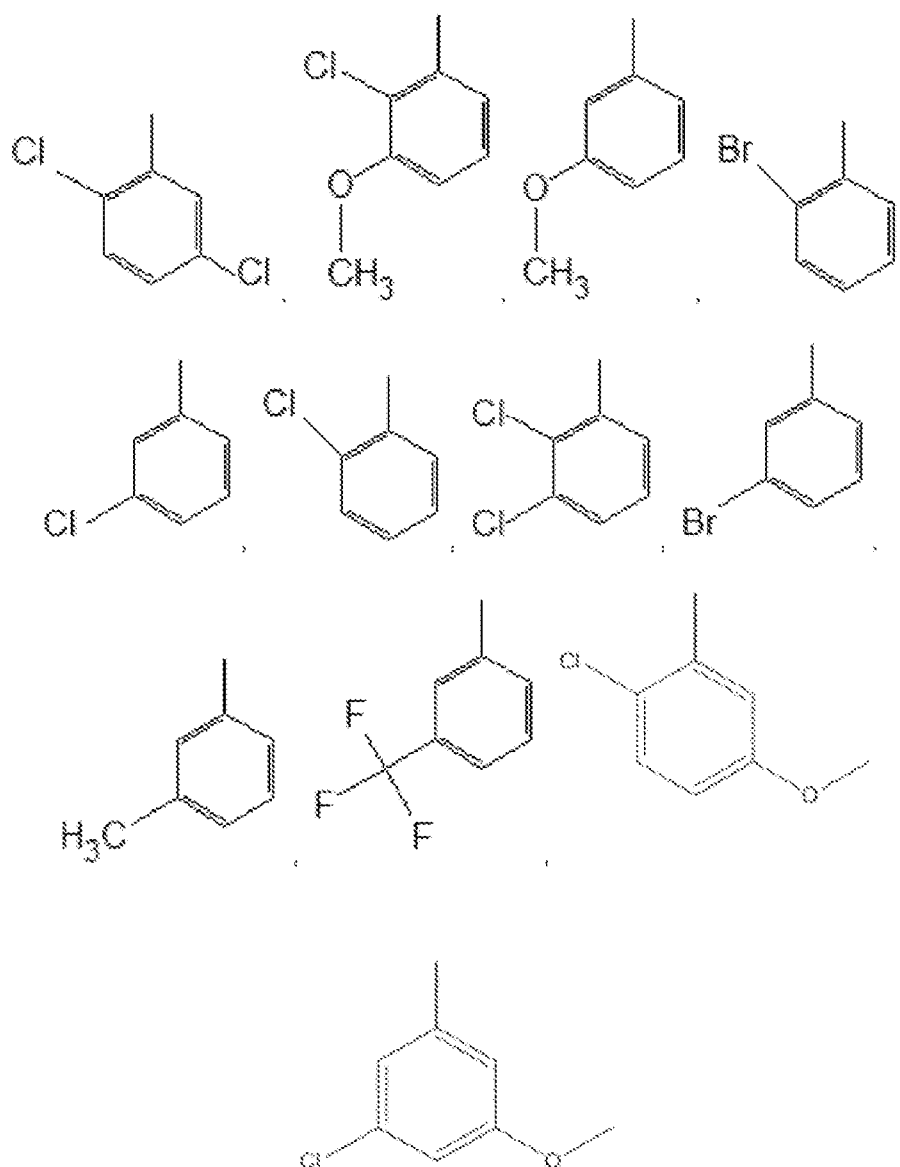


20

Los agonistas altamente activos del GPR40 de acuerdo con la invención son compuestos donde R^2 no está sustituido en la posición *para*.

Los grupos particularmente preferentes para R^2 se seleccionan del grupo que consiste en

25



5

y

10

Los compuestos muy preferentes de la invención son los que se muestran en la Figura 1. La Figura 2 muestra compuestos adicionales específicamente preferentes para su uso como medicamentos, en particular para los usos de acuerdo con la invención, como se describe más adelante.

15 Los compuestos particularmente preferentes de acuerdo con la invención se muestran en la siguiente Tabla 1, de modo que debe entenderse que el 1,2,4-oxadiazolilo y el 1,3,4-oxadiazolilo, respectivamente, compuestos presentados en la Tabla 1, solo se divulgan en la medida en que se refieren al compuesto para su uso de acuerdo con la invención como se ha definido en la reivindicación 20.

20

Tabla 1:

ID del Compuesto	Nombre
Z3352693410	5-(2,5-diclorofenil)-2-[(2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il)sulfanil]metil]-1,3-oxazol
Z3331727678	2-[(5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il)metil]sulfanil]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3331727680	2-[(5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il)metil]sulfanil]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3304784611	5-(2-clorofenil)-2-[(2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il)sulfanil]metil]-1,3-oxazol
Z3304784618	4-[(5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il)metil]sulfanil]-1,3,5-triazin-2-amina
Z3304784621	4-[(5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il)metil]sulfanil]-1,3,5-triazin-2-amina
Z3397119005	6-metil-2-[(5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il)metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z3352693156	4-metil-6-[(5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il)metil]sulfanil]-1,3,5-triazin-2-amina

(continuación)

ID del Compuesto	Nombre
Z3331727682	2-({{5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1263986196	2-({{5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3304784610	4-({{5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3325085929	6-(difluorometil)-2-({{5-(3-fenilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3325085931	6-metil-2-({{5-(3-fenilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
Z1558782315	4-etil-6-({{5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3397119007	2-({{5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z3397119008	4-({{5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z71175677	2-({{5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-N-metilquinazolin-4-amina
Z74373205	2-({{5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1231014532	2-({{5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z359955408	6-metil-2-({{5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
Z3331727647	2-({{5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1882973046	6-ciclopropil-2-({{5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z1263986208	2-({{5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z2169241286	2-({{5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(difluorometil)pirimidin-4-ol
Z3304784619	5-(4-fluorofenil)-2-({{2-metilpiridol[2,3-d]}pirimidin-4-il}}sulfanil)metil]-1,3-oxazol
Z3325085934	6-ciclopropil-2-({{5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3325085938	2-({{tieno[2,3-d]}pirimidin-4-ilsulfanil}}metil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol
Z3325085930	6-metil-2-({{5-(3-fenilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3325085942	2-({{5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-ol
Z3325085928	6-ciclopropil-2-({{5-(3-fenilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3465744370	4-({{5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3465744375	2-({{5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3446839939	4-etil-6-({{5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3397119003	4-({{5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3352693152	4-({{5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3352693158	4-({{5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3352693149	4-({{5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z1143973826	2-({{5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z215331784	2-({{5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1171240450	2-({{5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3272467650	6- <i>terc</i> -butil-2-({{5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3302950788	2-({{5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z1607529540	2-({{5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol
Z3304784609	4-({{5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3304784620	4-({{5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z1607530768	2-({{5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol
Z1607539139	2-({{5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol
Z1272915868	6-({{5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina
Z3465744373	2-({{5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1955117405	5-(3-clorofenil)-2-({{7-etil-1,2,4}triazolo[4,3-c]}pirimidin-5-il}}sulfanil)metil]-1,3-oxazol
Z1272945711	2-({{5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1272988076	2-({{5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3331727556	2-({{5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3331727606	2-({{5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3331727652	2-({{5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3331727576	2-({{5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z1171240167	2-({{5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3272467647	6- <i>terc</i> -butil-2-({{5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3272467633	6- <i>terc</i> -butil-2-({{5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z1882978995	6-ciclopropil-2-({{5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z1272925835	5-(4-metilfenil)-2-({{tieno[2,3-d]}pirimidin-4-ilsulfanil}}metil)-1,3-oxazol
Z1263936576	5-(2-clorofenil)-2-({{tieno[2,3-d]}pirimidin-4-ilsulfanil}}metil)-1,3-oxazol
Z1607528727	2-({{5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol
Z3304784617	4-({{5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3325085936	6-metil-2-({{5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3-oxazol-2-il}}metil}sulfanil)pirimidin-4-ol

(continuación)

ID del Compuesto	Nombre
Z3325085943	2-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z3325085937	6-metil-2-({[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
Z3465744378	4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3465744385	2-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3397119002	4-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3331727663	2-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z3331727527	2-({[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z74373206	2-({[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z3331727681	2-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z3331727540	2-({[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3304784614	4-({[5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z213830254	6-({[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina
Z3304784612	4-metil-6-({[5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z1263936589	5-(3-metoxifenil)-2-({[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil)metil}-1,3-oxazol
Z3304784622	5-(3-metoxifenil)-2-({[2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il]sulfanil)metil}-1,3-oxazol
Z3325085933	6-(trifluorometil)-2-({[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3325085944	5-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-({[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil)metil}-1,3-oxazol
Z3465744380	4-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3465744387	4-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3397119006	4-metil-6-({[5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3352693408	5-(3-bromofenil)-2-({[2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il]sulfanil)metil}-1,3-oxazol
Z3331727625	2-({[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3331727639	2-({[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1231014130	2-({[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3272467645	6-terc-butil-2-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z2169232902	6-(difluorometil)-2-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z2169235138	6-(difluorometil)-2-({[5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z1272988122	2-({[5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3302950790	2-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3304784616	5-(4-metilfenil)-2-({[2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il]sulfanil)metil}-1,3-oxazol
Z1263928611	6-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina
Z3325085940	2-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-ciclopropilpirimidin-4-ol
Z3325085932	5-(3-fenilfenil)-2-({[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil)metil}-1,3-oxazol
Z3325085939	2-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3325085927	2-({[5-(3-fenilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3465744366	2-({[5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3397119004	5,6-diamino-2-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z1558775684	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3352693146	4-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3352693154	4-({[5-(3-bromofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z1171239933	2-({[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1171240290	2-({[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3331727590	2-({[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z2169238509	2-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(difluorometil)pirimidin-4-ol
Z1882973222	2-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-ciclopropilpirimidin-4-ol
Z3302950786	2-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3302950784	2-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
Z3272467625	2-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-ciclopropilpirimidin-4-ol
Z1263928626	6-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina
Z92097091	5-(4-fluorofenil)-2-({[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil)metil}-1,3-oxazol
Z3325085935	6-(difluorometil)-2-({[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3325085941	2-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(difluorometil)pirimidin-4-ol
Z3465744383	2-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z167994154	5-(1-benzofuran-2-il)-3-({[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-5-metilimidazolidin-2,4-diona
Z153632018	6-metil-2-({[3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
Z92291585	2-({[3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina

(continuación)

ID del Compuesto	Nombre
Z224417008	6-([3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)sulfanil]-1,3,5-triazin-2,4-diamina
Z74374081	2-([3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z1029501714	2-([3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z1198273125	6-metil-2-([2-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)etil]sulfanil)pirimidin-4-amina
Z1209503309	3-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-7-ol
Z1231012460	2-([3-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1231014625	2-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1231014829	2-([3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1231014839	2-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1231014954	2-([2-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)etil]sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1263951032	2-([5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z1263951043	2-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z1263951047	2-([5-(2-bromofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z1263951049	6-metil-2-([5-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-amina
Z1272945742	2-([5-(2-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z1272945752	6-metil-2-([5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-amina
Z153632138	2-([3-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1729866458	8-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-7H-purina
Z1882969362	6-ciclopropil-2-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-ol
Z1882977097	6-ciclopropil-2-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-ol
Z2067312306	6- <i>terc</i> -butil-2-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-ol
Z213832006	6-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]-1,3,5-triazin-2,4-diamina
Z2169237989	6-(difluorometil)-2-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-ol
Z2169243043	6-(difluorometil)-2-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-ol
Z291790796	2-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-ol
Z3271681128	4-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-1,3,5-triazin-2-amina
Z3271681130	4-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3271681135	2-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-5-nitropirimidin-4-amina
Z3271681140	4-hidroxi-2-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidina-5-carbonitrilo
Z3271681148	4-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]-1,3,5-triazin-2-amina
Z3271681150	4-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3271681155	2-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]-5-nitropirimidin-4-amina
Z3271681160	4-hidroxi-2-([5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-5-carbonitrilo
Z3271681169	6- <i>terc</i> -butil-2-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-ol
Z3271747780	2-([2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z3271747781	6- <i>terc</i> -butil-2-([2-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]sulfanil)pirimidin-4-ol
Z3271747785	6- <i>terc</i> -butil-2-([3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]sulfanil]pirimidin-4-ol
Z3271747786	6- <i>terc</i> -butil-2-([3-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]sulfanil]pirimidin-4-ol
Z3271747787	6- <i>terc</i> -butil-2-([3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]sulfanil]pirimidin-4-ol
Z3271747788	6-(trifluorometil)-2-([3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]sulfanil]pirimidin-4-ol
Z3271747791	3-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-1,2,4-triazin-5-ol
Z3271747792	3-([3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)sulfanil]-1,2,4-triazin-5-ol
Z3271747795	5-(4-metoxifenil)-2-([7H-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]metil)-1,3-oxazol
Z3271747796	3-(4-metoxifenil)-5-([7H-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z335843894	6-metil-2-([3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z3379835074	6-metil-2-([5-(naftalen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-amina
Z3379835075	4-([5-(4-etilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3379835076	4-([5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3379835077	4-([5-(3-etoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3379835078	4-metil-6-([5-(naftalen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-1,3,5-triazin-2-amina
Z3379835080	2-([5-(3-etoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z74373346	2-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z74373790	2-([5-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z855789072	2-([5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]pirimidin-4-ol

(continuación)

ID del Compuesto	Nombre
Z92291581	2-({[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z97827966	6-metil-2-({[3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil}sulfanil]pirimidin-4-amina
Z1029494972	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({[1-metil-1H-imidazol-2-il]sulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029495534	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-5-cloro-1,3-benzoxazol
Z1029496480	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({[tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029496618	4-[5-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina
Z1029497206	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-3-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona
Z1029497420	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-3-metil-3H,4H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona
Z1029502292	3-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-triazina
Z1029503244	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-5-(etanosulfonil)-1,3-benzoxazol
Z1029503342	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-4-metil-6-fenilpirimidina
Z1029503770	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil]piridin-3-carbonitrilo
Z1029506360	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({[1-ciclopropil-1H-imidazol-2-il]sulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029506602	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({[4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il]sulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029507470	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-3-metilquinoxalina
Z1029507482	1-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil]ftalazina
Z1029507712	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-5,6-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-4-amina
Z1029509832	4-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-2,6-dimetilpirimidina
Z1029509856	3-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-5,6-dimetilpiridazin-4-carboxamida
Z1029510154	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil]piridin-4-carbonitrilo
Z1031201354	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-4,6-dimetilpiridin-3-carboxamida
Z1203023499	6-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-9H-purina
Z1222487486	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-5-cloro-7-metil-1,3-benzoxazol
Z1346686154	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({[1H-1,2,3-triazol-5-ilsulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1607494891	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-5,6-dimetilpirimidin-4-ol
Z1651266851	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({[5-metil-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il]sulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1696915398	6-metil-2-({[5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil}sulfanil]pirimidin-4-amina
Z1715553861	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-7-cloro-1,3-benzoxazol
Z1892324362	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({[1,3-oxazol-2-ilsulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z2067308590	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-6-terc-butilpirimidin-4-ol
Z2199288132	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({[1H,4H,5H,6H-ciclopenta[d]imidazol-2-ilsulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol
Z74373281	6-metil-2-({[5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil]pirimidin-4-amina
Z74373573	6-metil-2-({[5-fenil-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil]pirimidin-4-amina
Z74373706	6-metil-2-({[2-fenil-1,3-tiazol-5-il]metil}sulfanil]pirimidin-4-amina

Otros compuestos particularmente preferentes de la invención se muestran en la siguiente Tabla 2:

Tabla 2:

ID del Compuesto	Nombre
Z3400108329	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-[difluoro(fenil)metil]-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108333	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1,3-tiazol-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108337	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina

(continuación)

ID del Compuesto	Nombre
Z3400108303	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(3,3-difluorociclobutil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108326	4-[cloro(fluoro)metil]-6-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108331	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(tiofen-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108302	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metoxiciclobutil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108300	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metilciclopropil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108330	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(tiofen-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108334	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108335	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108325	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(2-metanosulfonilpropan-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108341	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108339	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(piridin-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108304	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(metoximetil)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108306	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(oxolan-2-il)-1,3,5-triazin-2-amina
Z3400108301	4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-ciclobutil-1,3,5-triazin-2-amina

Otros compuestos particularmente preferentes para su uso de acuerdo con la invención definida en la reivindicación 20 se muestran en la siguiente Tabla 3:

5

Tabla 3:

ID del Compuesto	Nombre
Z642432840	2-({[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]sulfanil}-1,3-benzoxazol
Z1340746590	4-({[5-(1-benzofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]sulfanil}-6-metilpirimidina

Otros compuestos particularmente preferentes de acuerdo con la invención se muestran en la siguiente Tabla 4, en la que debe entenderse que los compuestos de 1,2,4-oxadiazolilo presentados en la Tabla 4 solo se divulgan en la medida en que se refieren al compuesto para su uso de la reivindicación 20:

10

Tabla 4:

ID del Compuesto	Nombre
Z855788832	6-({[5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina
Z1029502468	4,6-diamino-2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)piridin-3-carbonitrilo

Otros compuestos particularmente preferentes de acuerdo con la invención se muestran en la siguiente Tabla 5:

15

Tabla 5:

ID del Compuesto	Nombre
Z1029491270	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-1-metil-1H-1,3-benzodiazol
Z1029491492	4-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-2-metilquinazolina
Z1029492422	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-6-cloro-1,3-benzoxazol
Z1029493690	6-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina
Z1029494394	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)quinolina
Z1029494414	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-1,3-benzoxazol
Z1029494424	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-1,3-benzotiazol
Z1029495632	4-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)quinazolina
Z1029496466	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-4-metilquinolina
Z1029496890	2-({[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil}sulfanil)-1-(propan-2-il)-1H-1,3-benzodiazol

(continuación)

ID del Compuesto	Nombre
Z1029499752	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol
Z1029500204	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({imidazo[1,5-a]piridin-3-ilsulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029500216	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({(1-propil-1H-imidazol-2-il)sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029500474	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-N-metilquinazolin-4-amina
Z1029501304	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-5-(trifluorometil)piridina
Z1029501700	6-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-N, N-dimetilpiridin-3-sulfonamida
Z1029504560	4-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-6-metil-2-(propan-2-il)pirimidina
Z1029504794	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-1-(difluorometil)-1H-1,3-benzodiazol
Z1029505062	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilsulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029506108	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-3-cloropiridina
Z1029506216	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il}sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029507034	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-4-(trifluorometil)pirimidina
Z1029508010	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-5-cloropiridina
Z1029510124	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-5-metilpiridina
Z1029510468	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-5-metilpirimidina
Z1029510526	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029511174	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1029519298	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-1-etil-1,4-dihidropirimidin-4-ona
Z1032412320	6-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)piridin-3-sulfonamida
Z1170218673	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-4,6-dimetilpirimidina
Z1203037016	6-metil-2-({3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)pirimidin-4-amina
Z1231014585	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-ol
Z1263951070	6-metil-2-({3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)pirimidin-4-amina
Z1268440212	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-4-metilpirimidina
Z1329003512	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({1-metil-5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-il}sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1425912580	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({(5-terc-butil-1,3-oxazol-2-il)sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1497574643	2-({3-(ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1509671877	2-({3-((3,5-dimetilfenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1518617719	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z153632010	6-metil-2-({3-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)pirimidin-4-amina
Z1537370343	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({(6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il}sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1606901941	2-({3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1607523924	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-5H,6H,7H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol
Z1636448291	3-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)piridazina
Z165913012	6-metil-2-({(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil)sulfanil)pirimidin-4-amina
Z167919650	2-({5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
Z1686590093	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)sulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1737959431	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-({imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilsulfanil}metil)-1,2,4-oxadiazol
Z1742797621	3-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-6-(trifluorometil)piridazina
Z1815466224	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-4,6-dimetilpiridina
Z1818892697	2-({3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)sulfanil)-6-ciclopropilpirimidin-4-ol

(continuación)

ID del Compuesto	Nombre
Z1838461414	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[4-metil-1,3-oxazol-2-il]sulfanil]metil]-1,2,4-oxadiazol
Z1883024789	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[4-fenil-1,3-oxazol-2-il]sulfanil]metil]-1,2,4-oxadiazol
Z1913692254	3-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]pirazin-2-amina
Z215143852	2-[[3-(4-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z215143872	6-metil-2-[[3-fenil-1,2-oxazol-5-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z2199309979	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzoxazol
Z2217546941	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il]sulfanil]metil]-1,2,4-oxadiazol
Z2234585705	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-ol
Z225946944	6-metil-2-[[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z236243226	6-metil-2-[[5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z243492726	6-metil-2-[[3-(2-metilpropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z2736147791	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-ol
Z2769120597	2-[[3-(ciclobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z281391700	2-[[2-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z285633030	2-[[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z285633032	2-[[3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z2902738608	1-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]isoquinolina
Z2918137285	6-metil-2-[[3-[[propan-2-iloxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z3213802691	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-N-fenilquinazolin-4-amina
Z3213802693	6-amino-2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-ol
Z3213802695	4-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
Z3213802699	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-5-(4-clorofenil)-6-etilpirimidin-4-amina
Z3213802705	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-4-metilpiridina
Z3213802707	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]piridin-3-ol
Z3213802708	3-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-1,2,4-triazin-5-ol
Z3213802710	4-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-1,3,5-triazin-2-amina
Z3213802729	5-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol
Z3213802731	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-4-(trifluorometil)piridina
Z3213802738	4-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-(trifluorometil)pirimidina
Z3213802739	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-4-terc-butilpirimidina
Z3213802750	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-4-(piridin-4-il)pirimidina
Z3213802754	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilsulfanil]metil]-1,2,4-oxadiazol
Z3213802764	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-fluoro-1,3-benzoxazol
Z3213802766	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]sulfanil]metil]-1,2,4-oxadiazol
Z3213802783	2-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol
Z3213802789	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[4-terc-butil-1,3-oxazol-2-il]sulfanil]metil]-1,2,4-oxadiazol
Z3213802799	3-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-5-[[1H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-2-ilsulfanil]metil]-1,2,4-oxadiazol
Z3213805248	2-[[3-(2-metoxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z3213805251	6-metil-2-[[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z3213805252	2-[[3-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z326667474	2-[[3-[[4-fluorofenoxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z326667486	2-[[3-(ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z362900180	6-metil-2-[[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z74373912	2-[[2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina
Z74373920	6-metil-2-[[2-fenil-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z855791334	2-[[5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil]sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina

(continuación)

ID del Compuesto	Nombre
Z97827862	6-metil-2-[[[(5-fenil-1,2-oxazol-3-il)metil]sulfanil]pirimidin-4-amina
Z990622086	6-metil-2-[[[(4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]sulfanil]pirimidin-4-amina

Otros compuestos particularmente preferentes para su uso de acuerdo con la invención definida en la reivindicación 20 se muestran en la siguiente Tabla 6:

5 Tabla 6:

ID del Compuesto	Nombre
Z1137177241	2-(((3-(furan-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)tio)-6-metilpirimidin-4-amina
Z3214047394	6-metil-2-((2-(3-(<i>p</i> -tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)tio)pirimidin-4(1H)-imina
Z1453477070	2-((1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)tio)-6-metilpirimidin-4(1H)-imina

De acuerdo con la invención, debe entenderse que los compuestos divulgados en el presente documento incluyen también los respectivos enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, cocristales o sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables son normalmente sales de ácidos orgánicos o inorgánicos generalmente conocidos en la técnica como farmacéuticamente aceptables, preferentemente los divulgados en P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Una sal preferente de la invención es la sal clorhidrato de un compuesto divulgado en el presente documento.

Los compuestos como se definen en el presente documento son particularmente útiles como agonistas del GPR40, donde, de acuerdo con realizaciones preferentes, el compuesto muestra una mayor selectividad para el GPR40 que para el GPR120.

20 Más preferentemente, el compuesto como se define en el presente documento muestra un % de activación del GPR40 que es al menos 3 veces superior al % de activación del GPR120, siendo el % de activación la relación de cien veces la activación del GPR40 o el GPR120, respectivamente, por dicho compuesto con respecto a la activación del GPR40 o el GPR120, respectivamente, por el AMG 837. El AMG 837 es un potente agonista conocido del GPR40 [22].

25 Los compuestos de la presente invención son agonistas potentes y selectivos y se proporcionan preferentemente como tales agonistas, del FFAR1 (GPR40). En particular, los compuestos divulgados en el presente documento son agonistas más selectivos y potentes del FFAR1 que del FFAR4. En realizaciones preferentes de la invención, un compuesto divulgado en el presente documento muestra un % de al menos 3 veces, más preferentemente de 3 a 5 veces, el % de activación del FFAR1 en comparación con su % de activación del FFAR4 (GPR120), siendo siempre el % de activación la relación de 100 veces la activación del receptor respectivo por el compuesto divulgado en el presente documento y la activación del receptor respectivo por el AMG 837. De acuerdo con realizaciones alternativas de la invención, el % de activación como se utiliza en el presente documento también puede expresarse haciendo referencia a la activación por el TAK-875.

35 Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles como medicamentos, preferentemente para la prevención, la mejora de los síntomas, la supresión de la progresión o el tratamiento de afecciones o enfermedades en un mamífero (tal como, por ejemplo, un ser humano, un ratón, una rata, un conejo, un perro, un gato, un animal bovino, un caballo, un animal porcino, un mono) según se destaca más adelante.

40 Para uso médico los compuestos de esta divulgación se pueden usar como tales o como un principio activo de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

45 Los portadores farmacéuticamente aceptables útiles son diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas que se utilizan convencionalmente como materiales de preparación en la técnica farmacéutica. Estos se pueden incorporar como excipientes, lubricantes, aglutinantes y disgregantes para preparados sólidos, o disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, tampones y agentes calmantes para preparados líquidos, y similares, en la presente composición farmacéutica. Otros ingredientes se seleccionan preferentemente entre aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes y similares, que se pueden añadir según sea necesario.

Ejemplos preferentes de excipientes incluyen, pero sin limitación, lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución,

carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio.

5 Ejemplos preferentes de lubricantes incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

Aglutinantes preferentes incluyen, pero sin limitación, almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

10 Disgregantes preferentes incluyen, pero sin limitación, lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

15 Ejemplos preferentes de disolventes útiles incluyen, pero sin limitación, agua para inyectables, salmuera fisiológica, solución de Ringer, lactato de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

20 Agentes solubilizantes preferentes incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

25 Agentes de suspensión preferentes para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, tensioactivos tales como esteariltrietaanolamina, lauril sulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos; y aceite de ricino hidrogenado de polioxitileno.

Ejemplos preferentes de agentes de isotonicidad son el cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

30 Sustancias tampón preferentes incluyen tampones tales como el fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Un agente calmante preferente en el contexto de la invención es el alcohol bencílico.

35 Ejemplos preferentes de conservantes para su uso en la composición farmacéutica incluyen, pero sin limitación, *p*-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Antioxidantes preferentes para su uso en la invención incluyen, pero sin limitación, sulfito y ascorbato.

40 Colorantes preferentes incluyen, por ejemplo, colorantes alimentarios acuosos de alquitrán solubles en agua (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como colorante alimentario rojo n.º 2 y 3, colorante alimentario amarillo n.º 4 y 5, colorante alimentario azul n.º 1 y 2, y colorantes alimentarios similares), colorantes laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del mencionado colorante alimentario de alquitrán soluble en agua) y colorantes naturales (por ejemplo, β-caroteno, clorofila, rojo de óxido férrico).

45 Edulcorantes preferentes son, por ejemplo, sacarina de sodio, glicirricinato de dipotasio, aspartamo y estevia.

50 Formas de dosificación preferentes de la composición farmacéutica incluyen preparados orales tales como comprimidos (incluidos el comprimido recubierto de azúcar, comprimido con cubierta pelicular, comprimido sublingual, comprimido de disgregación oral), cápsulas (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), gránulo, polvo, trocisco, jarabe, emulsión, suspensión, películas (por ejemplo, películas desintegrables por vía oral) y similares; y agentes parenterales tales como inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparados externos (por ejemplo, preparado dérmico, pomada), supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), microgránulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), colirio.

60 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de preparados de liberación controlada (es decir, microcápsulas de liberación sostenida) tal como un preparado de liberación inmediata, un preparado de liberación sostenida y similares.

La composición farmacéutica se puede producir de acuerdo con un método utilizado convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica.

65 Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma farmacéutica, la dosis del compuesto de la presente invención o divulgado en el presente documento, y otros

parámetros tales como los adyuvantes específicos destacados anteriormente, este está contenido normalmente en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 100 % en peso.

Las composiciones farmacéuticas orales de la invención pueden comprender uno o más recubrimientos que se pueden aplicar según sea necesario en función de diversos parámetros tales como el enmascaramiento del sabor, la propiedad entérica o la durabilidad.

Más información específica sobre los ingredientes, aunque también sobre las vías de administración, las dosis, etc., de la composición farmacéutica se puede consultar en la última edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Eastern, PA, EE.UU.).

Cualquier referencia en la presente divulgación a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Como se define en la reivindicación 20, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula general (I)



incluidos los enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, cocristales o sales farmacéuticamente aceptables, y complejos del mismo; donde
OXA se selecciona del grupo que consiste en 1,3-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo; cuando OXA es 1,3-oxazolilo, el grupo R^1-S-CH_2 está unido al C² del 1,3-oxazolilo y el grupo R^2 está unido al C⁴ del 1,3-oxazolilo; cuando OXA es 1,2,4-oxadiazolilo el grupo R^1-S-CH_2 está unido al C⁵ del 1,2,4-oxadiazolilo y el grupo R^2 está unido al C³ del 1,2,4-oxadiazolilo; cuando OXA es 1,3,4-oxadiazolilo, el grupo R^1-S-CH_2 está unido al C⁵ del 1,3,4-oxadiazolilo y el grupo R^2 está unido al C² del 1,3,4-oxadiazolilo;
 R^1 es un grupo heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en 1,3,5-triazinilo y pirimidinilo que está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₃-amino, heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros cuyos sustituyentes pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en haluro, ciano y alquilo C₁-C₆, donde el grupo arilo de 6 miembros y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar condensados con dicho grupo 1,3,5-triazinilo o pirimidilo, respectivamente, y
 R^2 es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haluro, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más haluros, alcoxi C₁-C₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más haluros, hidroxi-alquilo C₁-C₆, sulfonil-alquilo-(C₁-C₆), sulfamidil-N-alquil C₁-C₆ y carboxamidil-N-mono- o -N,N-di-alquilo C₁-C₆; para su uso como agonista del GPR40 en el tratamiento de la DMT2 y/o una afección prediabética.

Los compuestos divulgados en el presente documento para su uso en la prevención, la mejora de los síntomas, la supresión de la progresión o el tratamiento de afecciones o enfermedades susceptibles de una mayor actividad del GBR40 (FFAR1), en particular, afecciones o enfermedades relacionadas con el funcionamiento energético y el metabolismo, preferentemente afecciones o enfermedades que impliquen un control deficiente de los niveles de glucosa en sangre, más preferentemente diabetes, lo más preferentemente la DMT2, y condiciones prediabéticas tales como obesidad y resistencia a la insulina. Por consiguiente, la presente invención se refiere también a un método para la prevención, la mejora de los síntomas, la supresión de la progresión o el tratamiento de enfermedades que impliquen afecciones o enfermedades susceptibles de una mayor actividad del GBR40 (FFAR1), en particular, afecciones o enfermedades relacionadas con el funcionamiento energético y el metabolismo, preferentemente afecciones o enfermedades que impliquen un control deficiente de los niveles de glucosa en sangre, más preferentemente diabetes, lo más preferentemente la DMT2, y condiciones prediabéticas tales como obesidad y resistencia a la insulina, método que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento, preferentemente un ser humano, que lo necesite.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos divulgados para la preparación de un medicamento para la prevención, la mejora de los síntomas, la supresión de la progresión o el tratamiento de enfermedades que impliquen afecciones o enfermedades susceptibles de una mayor actividad del GBR40 (FFAR1), en particular, afecciones o enfermedades relacionadas con el funcionamiento energético y el metabolismo, preferentemente afecciones o enfermedades que impliquen un control deficiente de los niveles de glucosa en sangre, más preferentemente diabetes, lo más preferentemente la DMT2, y condiciones prediabéticas tales como obesidad y resistencia a la insulina.

La administración del compuesto divulgado en el presente documento es preferentemente sistémica, siendo particularmente preferente la administración oral.

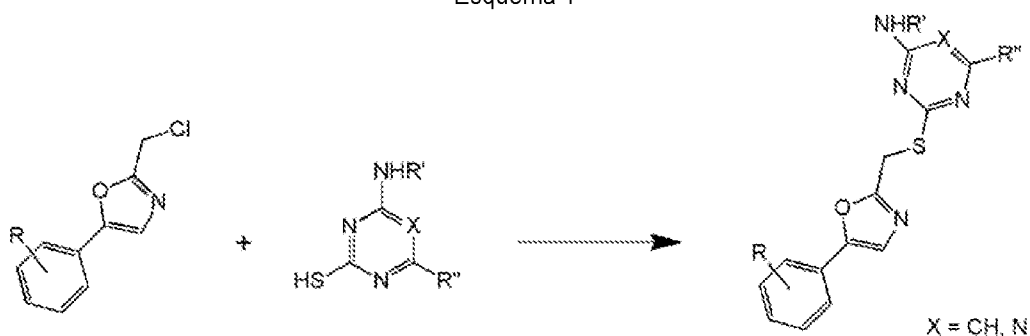
La "cantidad eficaz" del compuesto divulgado en el presente documento varía en función del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, los síntomas, el sexo del sujeto, etc. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto (peso corporal de 60 kg), su dosis es normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal por dosis, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por dosis, administrando preferentemente tales cantidades eficaces ilustrativas o preferentes en de 1 a 3 dosis al día.

Cuando el compuesto de fórmula (I) divulgado en el presente documento se aplica a una afección o enfermedad como las destacadas anteriormente, se puede utilizar en combinación adecuada con un medicamento o un método de tratamiento empleado generalmente para la afección o enfermedad, respectivamente, de modo que el compuesto de la invención (o compuesto útil en la invención) se pueda administrar con el segundo, tercero o más medicamentos de forma simultánea o no simultánea. Las terapias combinadas preferentes de acuerdo con la invención emplean al menos un compuesto de fórmula (I) y uno o más seleccionados entre biguanidas tales como preferentemente metformina, inhibidores de SGLT2 (gliflozinas) tal como preferentemente dapagliflozina, inhibidores de DPP-4, tal como preferentemente uno o más seleccionados entre sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa, compuestos de sulfonilurea tales como preferentemente uno o más seleccionados entre acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, gliciclamida, metahexamida, tolazamida, tolbutamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida,¹ glipizida, gliquidona, glisoxepida, gliclopiramida y glimipirida, glinidas tal como preferentemente una o más seleccionados entre repaglinida, nateglinida y mitiglinida, así como otros agonistas del GPR40 y/o el GPR120, tal como preferentemente uno o más de TAK-875, LY2881835, AMG6837, GW9608, ácido grifólico, NCG21, GSK-137677A y TUG391.

Debe entenderse que con respecto a todos los usos de acuerdo con la invención, un "compuesto divulgado en el presente documento" se refiere al compuesto de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 20.

Realizaciones preferentes de los compuestos de la presente divulgación donde OXA en la fórmula general (I) es 1,3-oxazolilo se preparan preferentemente de acuerdo con uno de los siguientes esquemas de síntesis general:

Esquema 1

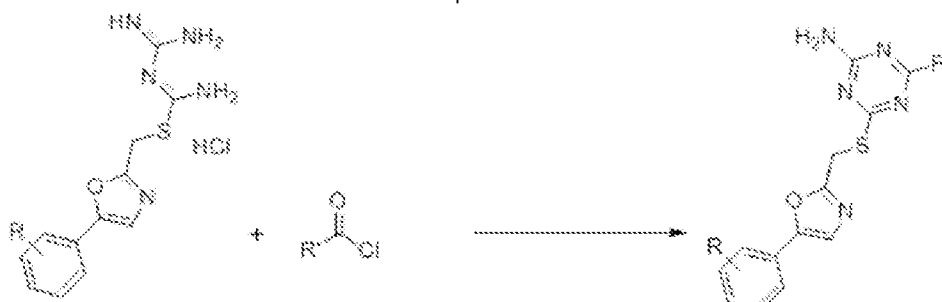


35

donde R se define como los sustituyentes del grupo fenilo definidos en R² de acuerdo con la fórmula general (I), R' es H o alquilo C₁-C₃, y R'' es un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₃, N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₃-amino, heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre haluro, ciano y alquilo C₁ a C₆.

40

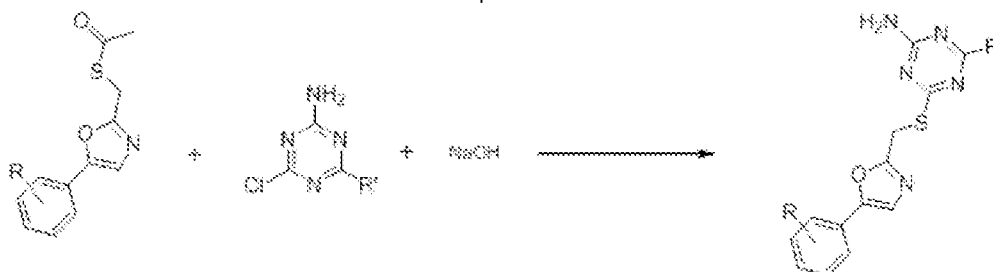
Esquema 2



donde R se define como los sustituyentes del grupo fenilo definidos en R² de acuerdo con la fórmula general (I), R' es un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₃, N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₃-amino, heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre haluro, ciano y alquilo C₁ a C₆.

5

Esquema 3



donde R se define como los sustituyentes del grupo fenilo definidos en R₂ de acuerdo con la fórmula general (I), R' es un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₃, N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₃-amino, heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre haluro, ciano y alquilo C₁ a C₆.

10

Las Figuras muestran:

15

Figura 1: muestra los compuestos preferentes de la invención. Se indican la CE₅₀ nM, el p(CE₅₀,M) y el % de activación en comparación con el AMG 837.

20

Figura 2 muestra otros compuestos para su uso como agonistas del GRP40 y para su uso como medicamentos, preferentemente para el tratamiento y/o prevención de la DMT2. Se indican los valores de la CE₅₀ nM, el p(CE₅₀,M) y el % de activación en comparación con el TAK-875.

25

Figura 3 muestra una representación gráfica de los niveles de glucosa durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) según el experimento del Ejemplo 87. Los valores se expresan como medias de 5 animales analizados. Para la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), los ratones se trataron por vía oral con glucosa en dosis de 2 g/kg en el volumen de dosis de 10 ml/kg después de un ayuno de 6 horas. Las mediciones de glucosa se realizaron inmediatamente antes del tratamiento con los compuestos (-60 min), a los -30 min, 0 min (antes de la administración de glucosa), y a continuación 15, 30, 60, 90 y 120 min después de la administración de glucosa.

30

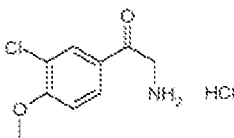
La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos no limitantes:

Debe entenderse que cualquier 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4 oxadiazolilo, respectivamente, compuesto al que se refieren los ejemplos siguientes, se divulga únicamente en el contexto del compuesto para su uso de la invención como se ha definido en la reivindicación 20.

35

A. Síntesis de compuestos intermedios:

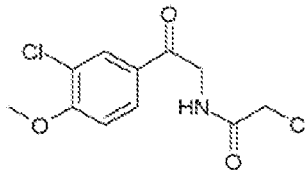
Ejemplo 1: clorhidrato de 2-amino-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona



40

A una solución agitada de 2-bromo-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona (10,76 g, 40,832 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se añadió diformilamida de sodio (5,432 g, 57,165 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (100 ml) al residuo aceitoso oscuro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 5 N y éter dietílico, obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona (5,193 g, pureza del 100 %, rendimiento del 54 %) en forma de cristales amarillos. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s a, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,98 (s, 3H). EM (CI): m/z = 200 [M+H]⁺.

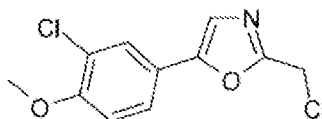
50

Ejemplo 2: *N*-(2-oxo-2-(3-cloro-4-metoxifenil)etil)cloroacetamida

- 5 A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona (5,193 g, 21,995 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (4,065 g, 48,389 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,92 ml, 24,194 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h 30 min. Una vez finalizada la reacción, la capa de acetato de etilo se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(3-cloro-4-metoxifenil)etil)cloroacetamida (2,65 g, pureza del 100 %, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido rosa. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (td, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). EM (CI): m/z = 276 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol

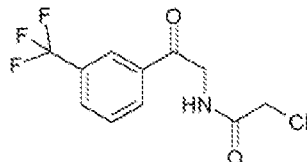
15



- Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(3-cloro-4-metoxifenil)etil)cloroacetamida (2,568 g, 9,3 mmol) en cloruro de fosforilo (11,7 ml, 125,55 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA, y se vertió en hielo picado (200 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol (1,984 g, pureza del 100 %, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). EM (CI): m/z = 258 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: *N*-(2-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)etil)cloroacetamida

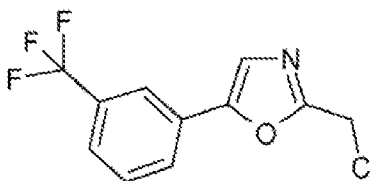
25



- A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(3-trifluorometilfenil)etanona (2,55 g, 10,641 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (1,967 g, 23,41 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (75 ml)/agua (25 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,93 ml, 11,705 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h 30 min. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio, y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(3-trifluorometilfenil)etil)cloroacetamida (2,691 g, 95 % de pureza, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (s a, 1H), 4,84 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H). EM (CI): m/z = 280 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: 2-(clorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol

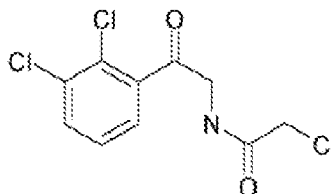
40



Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(3-(trifluorometilfenil)etil)cloroacetamida (2,654 g, 9,49 mmol) en cloruro de fosforilo (11,94 ml, 128,115 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (200 g). El

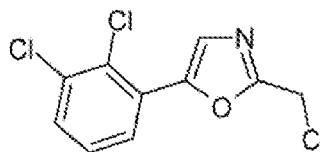
precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 2-(clorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol (2,308 g, pureza del 100 %, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66-7,51 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H). EM (CI): $m/z = 262$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 6: N-(2-oxo-2-(2,3-diclorofenil)etil)cloroacetamida



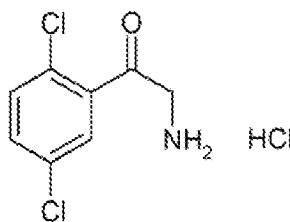
A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(2,3-diclorofenil)etanona (4,68 g, 19,458 mmol) e hidrocbonato de sodio (3,596 g, 42,808 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (225 ml)/agua (75 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,70 ml, 21,404 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h 30 min. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio, y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose N-(2-oxo-2-(2,3-diclorofenil)etil)cloroacetamida (5,0 g, 98 % de pureza, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H). EM (CI): $m/z = 280$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7: 2-(clorometil)-5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol



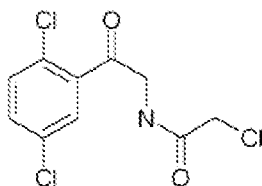
Una suspensión agitada de N-(2-oxo-2-(2,3-diclorofenil)etil)cloroacetamida (4,943 g, 17,62 mmol) en cloruro de fosforilo (25 ml, 268,176 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (250 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 2-(clorometil)-5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol (4,052 g, 99 % de pureza, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H). EM (CI): $m/z = 262$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8: clorhidrato de 2-amino-1-(2,5-diclorofenil)etanona



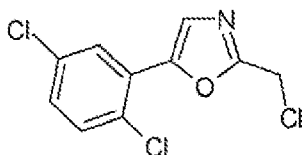
A una solución agitada de 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona (9,045 g, 33,758 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se añadió diformilamida de sodio (8,02 g, 84,395 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (100 ml) al residuo aceitoso oscuro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 5 N y éter dietílico, obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-(2,5-diclorofenil)etanona (2,973 g, pureza del 100 %, rendimiento del 37 %) en forma de cristales incoloros. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (s a, 3H), 8,05 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H). EM (CI): $m/z = 204$ $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 9: N-(2-oxo-2-(2,5-diclorofenil)etil)cloroacetamida



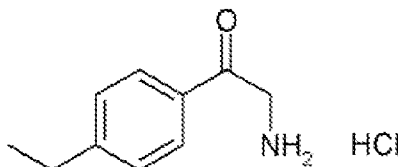
A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(2,5-diclorofenil)etanona (2,976 g, 12,373 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (2,287 g, 27,221 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (150 ml)/agua (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,08 ml, 13,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h 30 min. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(2,5-diclorofenil)etil)cloroacetamida (2,9 g, pureza del 100 %, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 4,74 (d, J = 4,8, 2H), 4,14 (s, 2H). EM (CI): m/z = 280 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: 2-(clorometil)-5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol



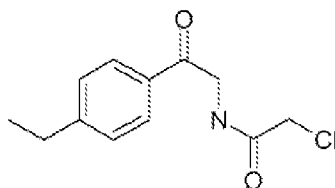
Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(2,5-diclorofenil)etil)cloroacetamida (2,675 g, 9,535 mmol) en cloruro de fosforilo (20 ml, 214,537 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (200 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 2-(clorometil)-5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol (2,288 g, 100 % de pureza, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz CDCl₃) δ 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,67 (s, 2H). EM (CI): m/z = 262 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: clorhidrato de 2-amino-1-(4-etilfenil)etanona



A una solución agitada de 2-bromo-1-(4-etilfenil)etanona (7,95 g, 35,07 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se añadió diformilamida de sodio (8,317 g, 87,517 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (70 ml) al residuo aceitoso oscuro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en ácido clorhídrico 5 N obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-(4-etilfenil)etanona (2,848 g, pureza del 100 %, rendimiento del 41 %) en forma de cristales amarillos. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s a, 3H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,54 (m, 2H), 2,70 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EM (CI): m/z = 164 [M]⁺.

Ejemplo 12: *N*-(2-oxo-2-(4-etilfenil)etil)cloroacetamida

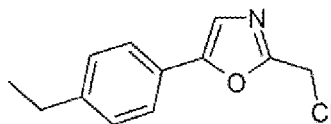


A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(4-etilfenil)etanona (2,848 g, 14,262 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (2,636 g, 31,376 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (150 ml)/agua (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,25 ml, 15,688 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h. Se

separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(4-etilfenil)etil)cloroacetamida (3,091 g, pureza del 100 %, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido beige. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,2$, 2H), 7,67 (s a, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$, 2H), 4,77 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,74 (c, $J = 7,7$, 2H), 1,28 (t, $J = 7,6$, 3H). EM (CI): $m/z = 240$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

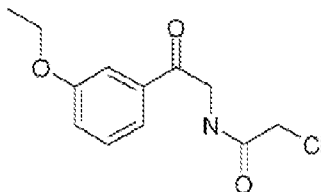
Ejemplo 13: 5-(4-etilfenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol



- 10 Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(4-etilfenil)etil)cloroacetamida (3,062 g, 12,774 mmol) en cloruro de fosforilo (22 ml, 236,064 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (300 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 5-(4-etilfenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol (2,513 g, pureza del 100 %, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (td, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36-7,07 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 2,66 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). EM (CI): $m/z = 222$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 14: *N*-(2-oxo-2-(3-etoxifenil)etil)cloroacetamida

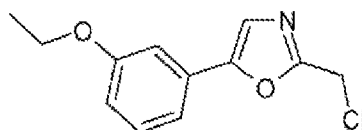


20

- A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(3-etoxifenil)etanona (2,563 g, 11,883 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (2,196 g, 26,143 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (150 ml)/agua (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,04 ml, 13,071 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(3-etoxifenil)etil)cloroacetamida (2,79 g, pureza del 100 %, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s a, 1H), 7,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,2$, 2,6 Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,07 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). EM (CI): $m/z = 256$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

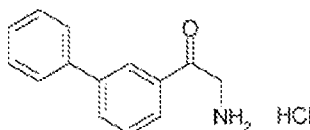
Ejemplo 15: 5-(3-etoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol



- Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(3-etoxifenil)etil)cloroacetamida (2,737 g, 10,704 mmol) en cloruro de fosforilo (15 ml, 160,56 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (200 g). Se añadió cloroformo (150 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 0,25 h. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío, obteniéndose 5-(3-etoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol (2,418 g, pureza del 100 %, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite marrón. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,4$, 2,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,07 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). EM (CI): $m/z = 238$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

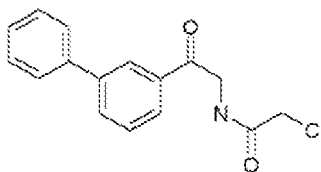
Ejemplo 16: clorhidrato de 2-amino-1-bifenil-3-il-etanona



45

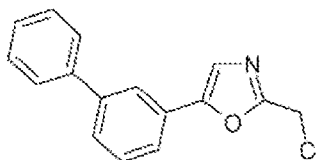
A una solución agitada de 1-bifenil-3-il-2-bromoetanona (15,287 g, 38,89 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se añadió diformilamida de sodio (10,163 g, 106,948 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 72 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (100 ml) al residuo aceitoso oscuro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro, y se dejó enfriar hasta TA. El precipitado formado se filtró y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 5 N y éter dietílico, obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-bifenil-3-iletanona (6,35 g, pureza del 100 %, rendimiento del 66 %) en forma de cristales marrones. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,44 (s a, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,07-7,96 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,74-4,65 (m, 2H). EM (CI): m/z = 212 $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 17: N-(2-oxo-2-bifenil-3-il-etil)cloroacetamida



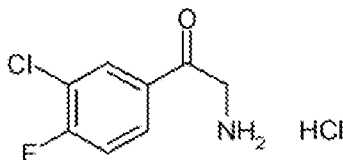
A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-bifenil-3-il-etanona (6,349 g, 25,63 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (4,737 g, 56,386 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (150 ml)/agua (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (2,31 ml, 28,193 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h 15 min. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose N-(2-oxo-2-bifenil-3-iletil)cloroacetamida (6,858 g, pureza del 100 %, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H). EM (CI): m/z = 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18: 5-bifenil-3-il-2-(clorometil)-1,3-oxazol



Una suspensión agitada de N-(2-oxo-2-bifenil-3-iletil)cloroacetamida (6,858 g, 23,833 mmol) en cloruro de fosforilo (30 ml, 321,746 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (300 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua obteniéndose 5-bifenil-3-il-2-(clorometil)-1,3-oxazol (6,092 g, 100 % pureza, 95 % rendimiento) en forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 2H), 4,71 (s, 2H). EM (CI): m/z = 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19: clorhidrato de 2-amino-1-(3-dicloro-4-fluorofenil)etanona

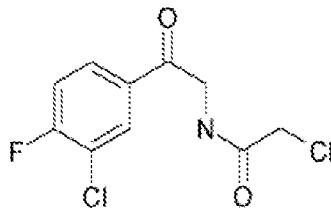


A una solución agitada de 2-bromo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona (15,215 g, 27,83 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se añadió diformilamida de sodio (8,701 g, 91,561 mmol).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (100 ml) al residuo aceitoso oscuro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en ácido clorhídrico 5 N obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-(3-dicloro-4-fluorofenil)etanona (1,683 g, pureza del 100 %, rendimiento del 27 %) en forma de cristales incoloros.

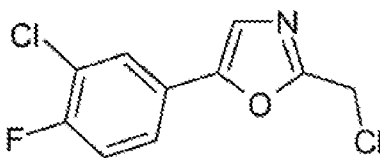
RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (s a, 3H), 8,31-8,20 (m, 1H), 8,06 (ddt, $J = 8,8, 4,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,61 (s, 2H). EM (CI): $m/z = 188$ $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 20: *N*-(2-oxo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)cloroacetamida



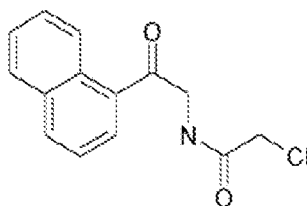
A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona (1,71 g, 7,632 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (1,411 g, 16,79 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (150 ml)/agua (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,67 ml, 8,395 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h 30 min. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)cloroacetamida (1,95 g, 100 % de pureza, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,12-8,06 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,30 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H). EM (CI): $m/z = 264$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21: 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol



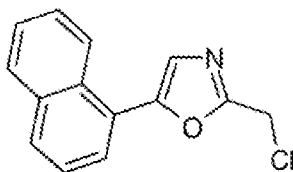
Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)cloroacetamida (1,946 g, 7,369 mmol) en cloruro de fosforilo (16 ml, 171,698 mmol) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (200 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol (1,449 g, pureza del 100 %, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (dd, $J = 6,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,7, 4,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H). EM (CI): $m/z = 246$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22: *N*-(2-oxo-2-(1-naftil)etil)cloroacetamida



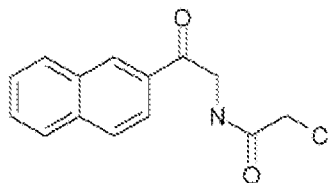
A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(1-naftil)etanona (7,4 g, 33,38 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (6,169 g, 73,436 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (300 ml)/agua (100 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (2,92 ml, 36,718 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h 30 min. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(1-naftil)etil)cloroacetamida (7,17 g, pureza del 100 %, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido marrón. $m = 7,17$ g (rendimiento del 82 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (td, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 4,87 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,19 (s, 2H). EM (CI): $m/z = 262$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23: 2-(clorometil)-5-(1-naftil)-1,3-oxazol



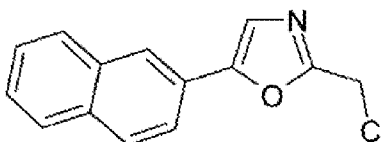
Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(1-naftil)etil)cloroacetamida (6,744 g, 25,769 mmol) en cloruro de fosforilo (35 ml, 375,454 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (300 g). Se añadió cloroformo (300 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose 2-(clorometil)-5-(1-naftil)-1,3-oxazol (6,045 g, pureza del 100 %, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite negro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (td, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 4,73 (s, 2H). EM (CI): m/z = 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24: *N*-(2-oxo-2-(2-naftil)etil)cloroacetamida



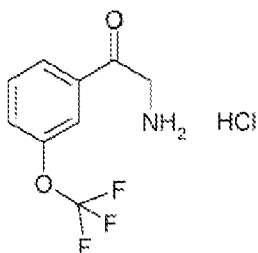
A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(2-naftil)etanona (2,57 g, 11,593 mmol) e hidrocbonato de sodio (2,143 g, 25,505 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (150 ml)/agua (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,02 ml, 12,752 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h 30 min. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(2-naftil)etil)cloroacetamida bruta (2,131 g, 96 % de pureza, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H). EM (CI): m/z = 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25: 2-(clorometil)-5-(2-naftil)-1,3-oxazol



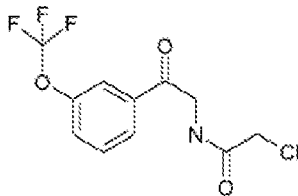
Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(2-naftil)etil)cloroacetamida (2,082 g, 7,955 mmol) en cloruro de fosforilo (15 ml, 160,93 mmol) se calentó a reflujo durante 3 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (200 g). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La solución de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío, obteniéndose 2-(clorometil)-5-(2-naftil)-1,3-oxazol bruto en forma de un aceite marrón. Se sometió a cromatografía en columna sobre Silicagel (0,040-0,060) (acetato de etilo / hexano) obteniéndose 2-(clorometil)-5-(2-naftil)-1,3-oxazol (1,281 g, 97 % de pureza, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (tt, J = 7,3, 3,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 1,3 Hz, 2H). EM (CI): m/z = 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26: clorhidrato de 2-amino-1-(3-trifluorometoxifenil)etanona



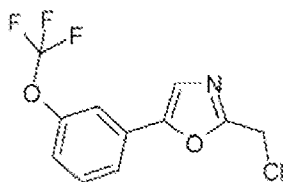
A una solución agitada de 2-bromo-1-(3-trifluorometoxifenil)etanona (11,45 g, 34,384 mmol) en acetato de etilo anhidro (100 ml) se añadió diformilamida de sodio (8,169 g, 85,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 96 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (100 ml) al residuo aceitoso oscuro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro, y se dejó enfriar hasta 0 °C. El precipitado formado se filtró y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 10 N y éter dietílico, obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-(3-trifluorometoxifenil)etanona (2,785 g, 100 % de pureza, 32 % de rendimiento) en forma de cristales incoloros. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (s, 3H), 8,06 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,75 (m, 2H), 4,62 (s, 2H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57,34. EM (CI): *m/z* = 220 [M]⁺.

Ejemplo 27: *N*-(2-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)etil)cloroacetamida



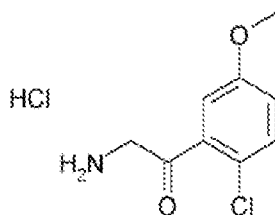
15 A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(3-trifluorometoxifenil)etanona (2,785 g, 10,895 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (2,014 g, 23,969 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (150 ml)/agua (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,95 ml, 11,985 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1,5 h. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Se filtró el sulfato de sodio, y el 20 filtrado se concentró al vacío obteniéndose *N*-(2-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)etil)cloroacetamida (3,139 g, 94 % de pureza, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,96 - 7,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H). RMN de ¹⁹F (470 MHz, CDCl₃) δ 57,94. EM (CI): *m/z* = 296 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 28: 2-(clorometil)-5-(3-trifluorometoxifenil)-1,3-oxazol



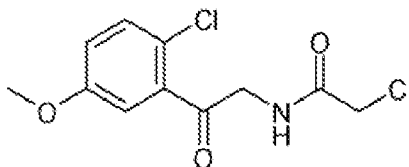
Una suspensión agitada de *N*-(2-oxo-2-(3-trifluorometoxifenil)etil)cloroacetamida (3,139 g, 9,998 mmol) en cloruro de fosforilo (22 ml, 236,027 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (300 g). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo (2 x 75 ml). La solución de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío, obteniéndose un aceite marrón. *m* = 2,68 g. Se sometió a cromatografía en columna sobre Silicagel (0,040-0,060) (acetato de etilo/hexano) 35 obteniéndose 2-(clorometil)-5-(3-trifluorometoxifenil)-1,3-oxazol (1,973 g, pureza del 100 %, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite marrón. RMN de ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dt, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -58,27. EM (CI): *m/z* = 278 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 29: clorhidrato de 2-amino-1-(2-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona



A una solución agitada de 2-bromo-1-(2-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona (3,31 g, 12,57 mmol) en acetonitrilo anhidro (70 ml) se añadió diformilamida de sodio (2,99 g, 31,42 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 5 N (50 ml) al residuo aceitoso oscuro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3,5 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro y se dejó enfriar hasta 0 °C. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico, obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-(2-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona (1,25 g, pureza del 100 %, rendimiento del 42 %) en forma de cristales incoloros. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37-(s a, 3H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). EM (CI): m/z = 200 [M+H] $^+$.

Ejemplo 30: 2-cloro-N-[2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida

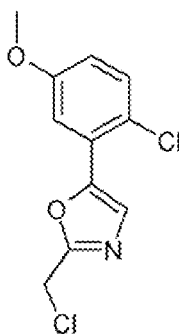


15

A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(2-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona (1,21 g, 5,11 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio en forma de un aceite (945,1 mg, 11,25 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (75 ml)/agua (25 ml), se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (635,32 mg, 5,63 mmol, 450,0 μl). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1,5 h. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío, obteniéndose 2-cloro-N-[2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida (1,2 g, pureza del 100 %, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido beige. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). EM (CI): m/z = 276 [M+H] $^+$.

25

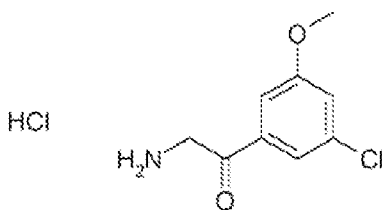
Ejemplo 31: 5-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol



Una suspensión agitada de 2-cloro-N-[2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida (1,17 g, 4,24 mmol) en tricloruro de fosforilo (24,63 g, 160,6 mmol, 14,97 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (250 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 5-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol (980,0 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido beige. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). EM (CI): m/z = 258 [M+H] $^+$.

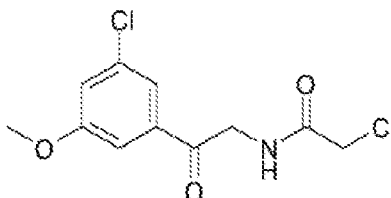
35

Ejemplo 32: clorhidrato de 2-amino-1-(3-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona



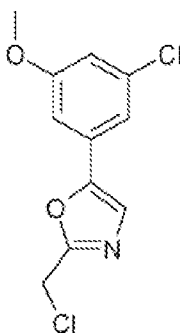
A una solución agitada de 2-bromo-1-(3-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona (2,89 g, 10,96 mmol) en acetonitrilo anhidro (56 ml) se añadió diformilamida de sodio (4,01 g, 42,18 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 66 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (45 ml) al residuo aceitoso oscuro y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro, y se dejó enfriar hasta 0 °C. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-(3-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona (1,01 g, pureza del 100 %, rendimiento del 39 %) en forma de cristales incoloros. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). EM (CI): m/z = 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33: 2-cloro-N-[2-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida



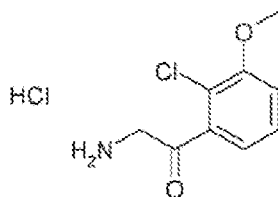
A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(3-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona (998,71 mg, 4,23 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (781,79 mg, 9,31 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (60 ml)/agua (20 ml), se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (525,47 mg, 4,65 mmol, 370,0 μl). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1,5 h. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío, obteniéndose 2-cloro-N-[2-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida (1,05 g, pureza del 100 %, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,76 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). EM (CI): m/z = 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34: 5-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol



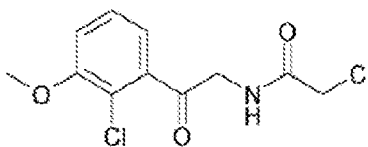
Una suspensión agitada de 2-cloro-N-[2-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida (986,36 mg, 3,57 mmol) en tricloruro de fosforilo (19,74 g, 128,74 mmol, 12,0 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (250 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 5-(3-cloro-5-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol (890,0 mg, 99 % de pureza, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). EM (CI): m/z = 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35: clorhidrato de 2-amino-1-(2-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ona



A una solución agitada de 2-bromo-1-(2-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ona (6,39 g, 24,25 mmol) en acetonitrilo anhidro (70 ml) se añadió diformilamida de sodio (5,18 g, 54,56 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (50 ml) al residuo aceitoso oscuro y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro, y se dejó enfriar hasta 0 °C. El precipitado formado se filtró y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 10 N y éter dietílico, obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-(2-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ona (1,82 g, pureza del 100 %, rendimiento del 32 %) en forma de cristales amarillos. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 3H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 4,45 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H). EM (Cl): m/z = 200 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: 2-cloro-N-[2-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida

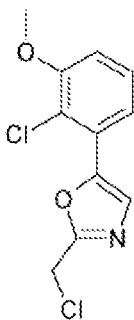


15

A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-(2-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ona (1,82 g, 7,7 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (1,42 g, 16,95 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (100 ml)/agua (30 ml), se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (957,03 mg, 8,47 mmol, 670,0 µl). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1,5 h. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose 2-cloro-N-[2-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida (1,77 g, 98 % de pureza, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido beige. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s a, 1H), 7,35 (td, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,10 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). EM (Cl): m/z = 276 [M+H]⁺.

25

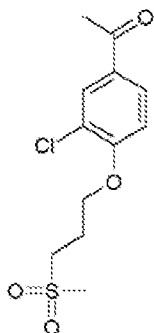
Ejemplo 37: 5-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol



Una suspensión agitada de 2-cloro-N-[2-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-oxoetil]acetamida (1,77 g, 6,39 mmol) en tricloruro de fosforilo (26,34 g, 171,76 mmol, 16,01 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (300 g). El precipitado se filtró y se lavó con agua, obteniéndose 5-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol (1,36 g, pureza del 100 %, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido marrón. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). EM (Cl): m/z = 258 [M+H]⁺.

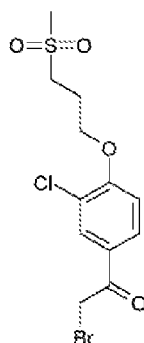
35

Ejemplo 38: 1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona



A una solución agitada de 3'-cloro-4'-hidroxiacetofenona (5,5 g, 32,24 mmol) en DMF anhidra (75 ml) se añadieron sucesivamente 1-bromo-3-metanosulfonilpropano (7,78 g, 38,69 mmol) y carbonato de potasio anhidro (8,91 g, 64,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 48 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó sucesivamente con agua (2 x 200 ml), NaOH al 1 % acuoso (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose 1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona (9,31 g, 98 % de pureza, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (td, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,6$, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (p, $J = 6,2$ Hz, 2H). EM (CI): $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39: 2-bromo-1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona

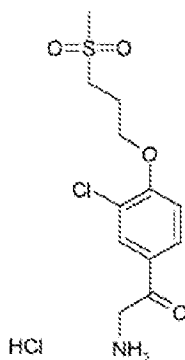


15

A una solución enfriada con hielo de 1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona (9,3 g, 31,98 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió en porciones bromuro de N,N,N-trimetilanilinio dibromano (12,62 g, 33,58 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose la bromocetona deseada bruta en forma de un sólido oscuro. $m = 16,3$ g. Se sometió a cromatografía en columna sobre Silicagel (0,040-0,060) obteniéndose 2-bromo-1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona (4,33 g, 85 % de pureza, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06-7,98 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,28 (c, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H). EM (CI): $m/z = 369$ $[\text{M}]^+$.

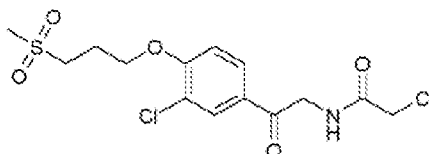
25

Ejemplo 40: clorhidrato de 2-amino-1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona



A una solución agitada de 2-bromo-1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona (4,33 g, 11,71 mmol) en acetonitrilo anhidro (110 ml) se añadió diformilamida de sodio (2,84 g, 29,86 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (70 ml) al residuo aceitoso oscuro, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La solución caliente se separó del aceite viscoso oscuro y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico, obteniéndose clorhidrato de 2-amino-1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona (2,92 g, 90 % de pureza, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s a, 3H), 8,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (dc, J = 7,3; 5,2; 3,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,33 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,22 (dc, J = 12,9, 6,5 Hz, 2H). EM (CI): m/z = 306 [M+H] $^+$.

Ejemplo 41: 2-cloro-N-2-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-oxoetilacetamida



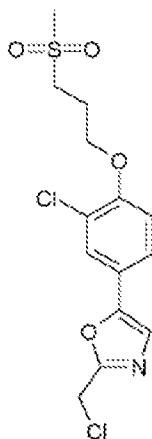
15

A una suspensión agitada y enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-1-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]etan-1-ona (2,9 g, 8,47 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (1,57 g, 18,64 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (120 ml)/agua (40 ml), se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (1,05 g, 9,32 mmol, 740,0 μl). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico, obteniéndose 2-cloro-N-2-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-oxoetilacetamida bruta (2,28 g, 83 % de pureza, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido beige. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12-7,93 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,31 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H). EM (CI): m/z = 382 [M+H] $^+$.

20

25

Ejemplo 42: 5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-(clorometil)-1,3-oxazol



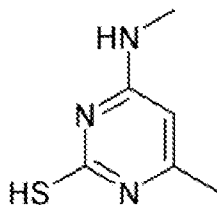
30

Una suspensión agitada de 2-cloro-N-2-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-oxoetilacetamida (2,28 g, 5,96 mmol) en tricloruro de fosforilo (23,03 g, 150,2 mmol, 14,0 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Se observó desprendimiento de gas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (250 g). A continuación, se añadió cloroformo (200 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose 5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-(clorometil)-1,3-oxazol (1,64 g, 96 % de pureza, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ 7,69 (td, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,44 (ddd, J = 13,1, 9,5, 5,7 Hz, 2H). EM (CI): m/z = 364 [M+H] $^+$.

35

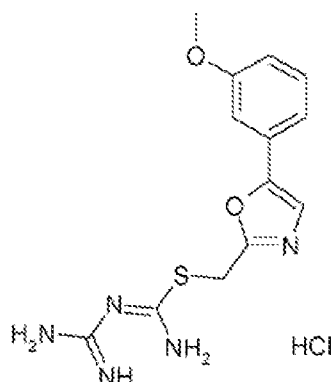
40

Ejemplo 43: 4-metil-6-(metilamino)pirimidina-2-tiol



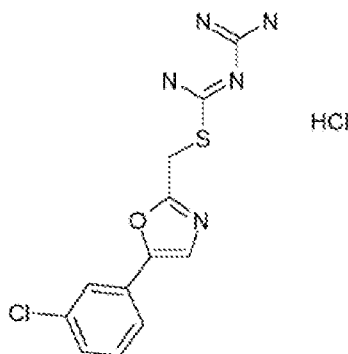
Se calentó a reflujo durante 15 h una mezcla agitada de 2-cloro-*N*,6-dimetilpirimidin-4-amina (5,17 g, 32,804 mmol) y tiourea (2,747 g, 36,084 mol) en etanol anhidro (70 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener 4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-tiol (0,45 g, 92 % de pureza, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,88 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,80 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 2,05 (s, 3H). EM (CI): $m/z = 156$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44: clorhidrato de (*E*)-*N*-[amino([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)metilideno]guanidina



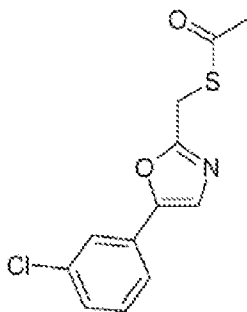
A una solución agitada de 2-(clorometil)-5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol (420,0 mg, 1,88 mmol) en acetonitrilo anhidro (4 ml) se añadió 1-(diaminometil)tiourea (221,73 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. El precipitado se filtró y se lavó sucesivamente con acetonitrilo (2 x 5 ml) y acetona (3 x 5 ml), obteniéndose clorhidrato de (*E*)-*N*-[amino([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)metilideno]guanidina (309,0 mg, pureza del 75 %, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido marrón. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (s, 2H), 8,10-7,71 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). EM (CI): $m/z = 306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 45: clorhidrato de *N*-[amino([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)metilideno]-guanidina



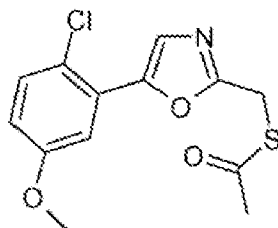
A una solución agitada de 2-(clorometil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol (3,29 g, 14,43 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml) se añadió 1-(diaminometil)tiourea (1,7 g, 14,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se trató con acetona (100 ml). El precipitado obtenido se filtró y se lavó con acetona (3 x 50 ml) obteniéndose clorhidrato de *N*-[amino([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)metilideno]guanidina (1,93 g, pureza del 95 %, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido marrón. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20 (s, 2H), 8,12-7,86 (m, 4H), 7,77 (s, 2H), 7,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H). EM (CI): $m/z = 310$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 46: 1-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona



A una solución agitada de 2-(clorometil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol (2,11 g, 9,26 mmol) en DMF anhidra (55 ml) se
 5 añadió acetilsulfanuro de potasio (1,16 g, 10,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 durante 22 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. El residuo aceitoso oscuro se disolvió en
 diclorometano (150 ml) y se lavó con agua (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de
 sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose 1-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-
 ona (2,29 g, pureza del 100 %, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite oscuro. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ
 10 7,63-7,58 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,35 (td, $J = 7,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,32 (s, 2H),
 2,44 (s, 3H). EM (CI): $m/z = 268$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 47: 1-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona

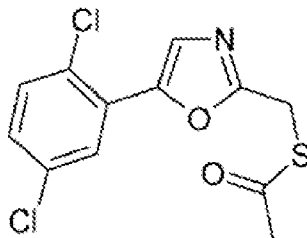


15

A una solución agitada de 5-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-(clorometil)-1,3-oxazol (0,668 g, 2,588 mmol) en DMF anhidra
 (20 ml) se añadió acetilsulfanuro de potasio (0,325 g, 2,847 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 ambiente durante 40 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. El residuo aceitoso oscuro se
 20 disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El
 sulfato de sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío, obteniéndose 1-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-
 il]metilsulfanil)etan-1-ona (0,617 g, 97 % de pureza, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite oscuro. RMN de ^1H
 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,89, 3,0$ Hz, 1H), 4,30
 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). EM (CI): $m/z = 298$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

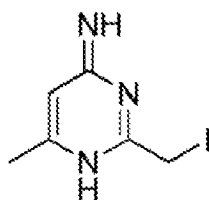
25

Ejemplo 48: 1-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona



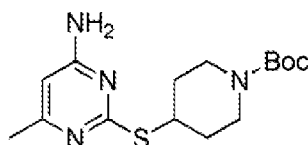
A una solución agitada de 2-(clorometil)-5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol (1,21 g, 4,609 mmol) en DMF anhidra (40 ml)
 se añadió acetilsulfanuro de potasio (0,579 g, 5,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 durante 40 h. Se filtraron los inorgánicos y el filtrado se concentró al vacío. El residuo aceitoso oscuro se disolvió en
 diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El sulfato de
 sodio se filtró y el filtrado se concentró al vacío obteniéndose 1-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-
 30 1-ona (1,234 g, pureza del 100 %, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
 δ 7,74 (td, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,41 (s,
 35 3H). EM (CI): $m/z = 302$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49: 2-(yodometil)-6-metilpirimidin-4(1H)-imina



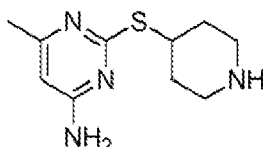
Se añadieron I_2 (19,0 g, 0,15 mmol, 1,5 eq) y CCl_4 (2,0 ml) a la solución de 2,6-dimetilpirimidin-4-amina (24,6 g, 0,2 mol, 2,0 eq) en solución acuosa al 20 % de H_2SO_4 (75,0 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se añadieron gota a gota 20 ml de la solución acuosa al 20 % de H_2O_2 (11,3 g, 0,1 mol, 1,0 eq) controlando que la fase orgánica fuera de color rojo oscuro. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h (hasta que la fase orgánica se volvió amarilla). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la capa acuosa se separó y se diluyó con solución acuosa de NaOH hasta pH 11. El precipitado formado se filtró, se lavó con H_2O (5,0 ml) y se secó al vacío a 70 °C para obtener producto puro (10,9 g, 44,0 %): $m/z = 249,99 [M+H]^+$.

Ejemplo 50: 4-((4-amino-6-metilpirimidin-2-il)tio)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se mezclaron 4-amino-6-metilpirimidina-2-tiol (1,15 g, 8,16 mmol, 1,15 eq), NaOH (340,4 mg, 8,51 mmol, 1,2 eq) y EtOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente seguida de la adición gota a gota de la solución de 4-yodopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,20 g, 7,09 mmol, 1,0 eq) en EtOH caliente (10 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 70 °C. Después de que se consumió todo el material de partida, como se demostró por LCMS, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19-100 C18 5 mkm y mezcla de H_2O - CH_3OH como fase móvil) para proporcionar el producto puro (1,05 g, 43,6 %): $m/z = 325,16 [M+H]^+$.

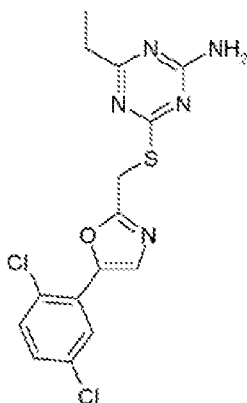
Ejemplo 51: 6-metil-2-(piperidin-4-iltio)pirimidin-4-amina



Se disolvió 4-((4-amino-6-metilpirimidin-2-il)tio)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,08 mmol, 1,0 eq) en una solución 4,0 M de HCl en dioxano (20,0 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, controlada por LCMS, el precipitado formado se filtró, se lavó con E_2O (10,0 ml) y se secó al aire para obtener producto puro (822,97 mg, 90 %, 2 HCl): $m/z = 225,11 [M+H]^+$.

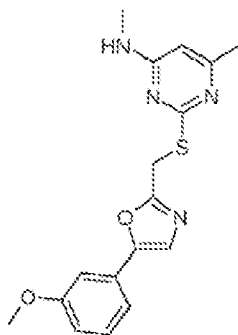
B. Síntesis de los compuestos finales:

Ejemplo 52: 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina (Z3397119001)



A una disolución agitada de 2-(clorometil)-5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol (201,22 mg, 766,48 μmol) en DMF anhidra (5 ml) se añadieron sucesivamente 6-amino-4-etil-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-tiona (119,73 mg, 766,48 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (118,72 mg, 918,58 μmol , 160,0 μl). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo aceitoso se trató con agua (5 x 25 ml) y el precipitado formado se filtró obteniéndose 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina (260,0 mg, 97 % de pureza, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido beige. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,57-7,40 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 3,29-3,14 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). EM (CI): $m/z = 382$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

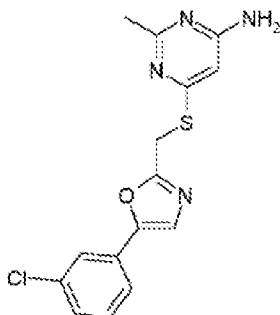
Ejemplo 53: 2-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-*N*,6-dimetilpirimidin-4-amina (Z3375851526)



15

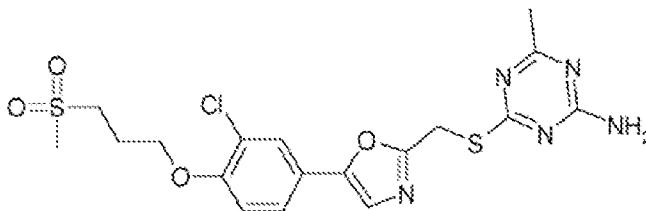
A una solución agitada de 4-metil-6-(metilamino)pirimidin-2-tiol (83,28 mg, 536,54 μmol) en DMF anhidra (2 ml) se añadieron sucesivamente 2-(clorometil)-5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol (100,0 mg, 447,12 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (86,68 mg, 670,68 μmol , 120,0 μl). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo aceitoso oscuro se purificó por HPLC (eluyente MeCN/ H_2O 30 % => 40 %) obteniéndose 2-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-*N*,6-dimetilpirimidin-4-amina (66,0 mg, 96 % de pureza y 41 % de rendimiento) en forma de un sólido beige. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,60 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,13 (s, 3H). EM (CI): $m/z = 343$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 54: 6-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-2-metilpirimidin-4-amina (Z3402157929)



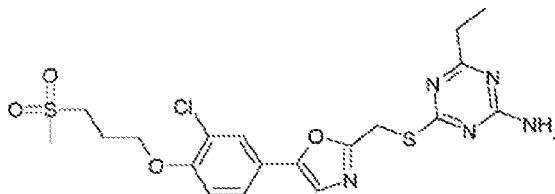
A una solución agitada de 6-amino-2-metilpirimidin-4-tiol (81,87 mg, 579,82 μmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadieron sucesivamente 2-(clorometil)-5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol (115,0 mg, 504,22 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (97,75 mg, 756,29 μmol , 130,0 μl). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo aceitoso oscuro se purificó por HPLC (eluyente MeCN/H₂O 45 % => 55 %) obteniéndose 6-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-2-metilpirimidin-4-amina (12,0 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido gris. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77-7,73 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). EM (CI): *m/z* = 333 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 55: 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538332)



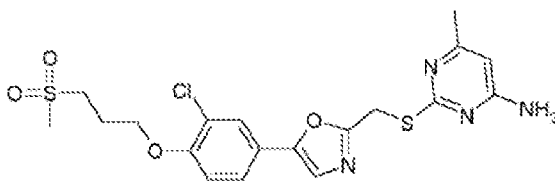
A una solución agitada de 5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-(clorometil)-1,3-oxazol (100 mg, 275 μmol) en DMF anhidra (1 ml) se añadieron sucesivamente 6-amino-4-metil-1,2-dihidro-1,3,5-triazina-2-tiona (39 mg, 275 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (43 mg, 330 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo aceitoso se trató con agua (5 x 10 ml), y el precipitado formado se filtró obteniéndose 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (104 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido beige. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,30-2,09 (m, 5H). EM (CI): *m/z* = 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 56: 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538333)



A una solución agitada de 5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-(clorometil)-1,3-oxazol (100 mg, 275 μmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadieron sucesivamente 6-amino-4-etil-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-tiona (43 mg, 275 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (43 mg, 330 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo aceitoso se trató con agua (5 x 10 ml) y el precipitado formado se filtró obteniéndose 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina (80 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido beige. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,69-7,43 (m, 4H), 7,32-7,20 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,36-3,17 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,30-2,07 (m, 2H), 1,27-0,98 (m, 3H). EM (CI): *m/z* = 484 [M+H]⁺.

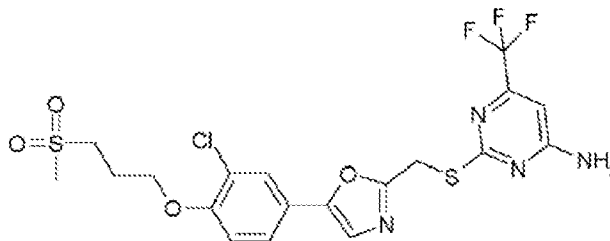
Ejemplo 57: 2-([5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina (Z3485538331)



A una solución agitada de 5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-(clorometil)-1,3-oxazol (100 mg, 275 μmol) en DMF anhidra (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-amino-6-metilpirimidin-2-tiol (39 mg, 275 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (43 mg, 330 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo aceitoso se trató con agua (5 x 10 ml) y el precipitado formado se filtró obteniéndose 2-([5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil]-6-metilpirimidin-4-amina (102 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido beige. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

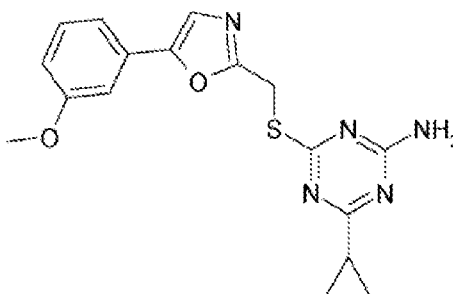
7,74 (s, 1H), 7,65-7,45 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,00-6,76 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,34-1,89 (m, 5H). EM (CI): $m/z = 469$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 58: 2-[(5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il)metil)sulfanil]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (Z3485538334)



A una solución agitada de 5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-2-(clorometil)-1,3-oxazol (60 mg, 165 μ mol) en DMF anhidra (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-amino-6-(trifluorometil)pirimidin-2-tiol (32 mg, 165 μ mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 198 μ mol, 4 μ l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo aceitoso se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) para obtener 2-[(5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il)metil)sulfanil]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (21 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70-7,78 (s a, 2H), δ 7,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H). EM (CI): $m/z = 523$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 59: 4-ciclopropil-6-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3399992230)

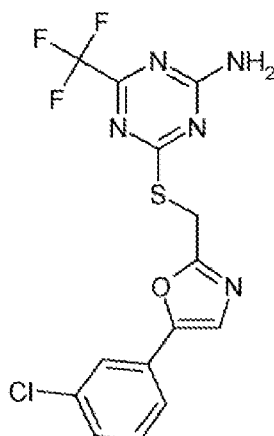


20

A una suspensión agitada de clorhidrato de (*E*)-*N*-[amino([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)metilideno]guanidina (70,0 mg, 204,79 μ mol) en THF anhidro (1 ml) se añadieron sucesivamente cloruro de ciclopropanocarbonilo (29,98 mg, 286,76 μ mol, 30,0 μ l), trietilamina (51,82 mg, 512,08 μ mol, 70,0 μ l) y sulfato de sodio (87,28 mg, 614,49 μ mol). La mezcla de reacción se agitó 45 min a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 55 °C durante 5,5 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo aceitoso oscuro se purificó por HPLC (eluyente MeCN/H₂O 30 % => 45 %) obteniéndose 4-ciclopropil-6-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina (11,0 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 15 %) en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,84 (tt, *J* = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 1,13 (dt, *J* = 6,6, 3,4 Hz, 2H), 0,97 (dc, *J* = 7,3, 3,8 Hz, 2H). EM (CI): $m/z = 356$ $[M+H]^+$.

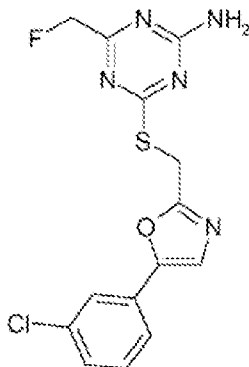
Ejemplo 60: 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3400108327)

35



A una suspensión agitada de clorhidrato de *N*-[amino([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)metilideno]guanidina (83,0 mg, 239,72 μ mol) en THF anhidro (1 ml) se añadieron sucesivamente 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroacetilo (51,38 mg, 244,63 μ mol, 30,0 μ l), trietilamina (92,22 mg, 911,37 μ mol, 130,0 μ l) y sulfato de sodio (102,2 mg, 719,5 μ mol). La mezcla de reacción se agitó 10 min a temperatura ambiente y, a continuación, se calentó a 50 °C durante 6,5 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo aceitoso oscuro se purificó por HPLC (eluyente MeCN/H₂O 30 % => 40 %) obteniéndose 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (2,38 mg, pureza del 95 %, rendimiento del 2 %) en forma de un sólido gris. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,63 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 4,63 (s, 2H). EM (CI): m/z = 388 [M+H]⁺.

Ejemplo 61: 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3481547512)

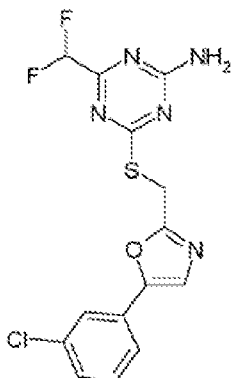


15

A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (364 mg, 1360 μ mol) en DMSO (3 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (221 mg, 1360 μ mol) y una solución de hidróxido de potasio (114 mg, 2040 μ mol) en agua (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O 40 % => 50 %) obteniéndose 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (21 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 46,5 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H). EM (CI): m/z = 352 [M+H]⁺.

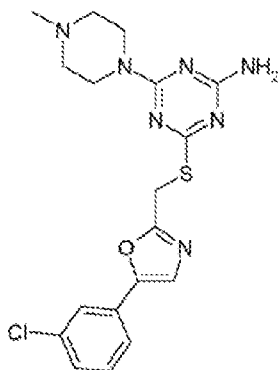
25

Ejemplo 62: 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3400108328)



A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (142,35 mg, 531,67 μmol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (96,0 mg, 531,73 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (44,74 mg, 797,51 μmol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O 40 % => 50 %) obteniéndose 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (21,7 mg, 100 % de pureza, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 53,7 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H). EM (CI): m/z = 370 [M+H]⁺.

Ejemplo 63: 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3400108321)

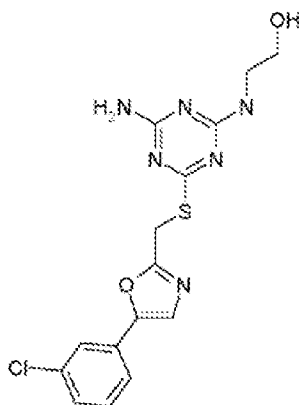


15

A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (107,0 mg, 399,65 μmol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (91,38 mg, 399,6 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (33,63 mg, 599,4 μmol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O 30 % => 50 %) obteniéndose 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (34,9 mg, 100 % de pureza, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (s, 2H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,75-3,58 (m, 4H), 2,32-2,14 (m, 4H), 2,12 (s, 3H). EM (CI): m/z = 418 [M+H]⁺.

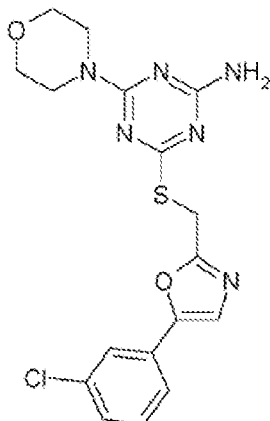
25

Ejemplo 64: 2-[4-amino-6-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-1,3,5-triazin-2-il]aminoetan-1-ol (Z3446839933)



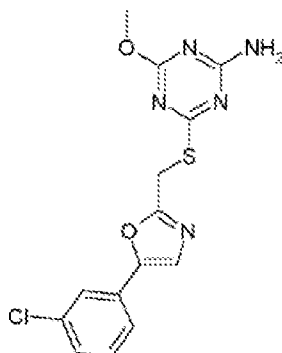
A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (100,0 mg, 373,51 μmol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 2-[(4-amino-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]etan-1-ol (70,57 mg, 372,19 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (31,32 mg, 558,29 μmol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O 30 % => 45 %) obteniéndose 2-[4-amino-6-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-1,3,5-triazin-2-il]aminoetan-1-ol (18,4 mg, 100 % de pureza, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24-7,04 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H). EM (CI): m/z = 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 65: 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3400108313)



A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (100,0 mg, 373,51 μmol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (80,53 mg, 373,45 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (31,43 mg, 560,17 μmol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O 30 % => 50 %) obteniéndose 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (25,2 mg, 100 % de pureza, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (s, 2H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,57-3,39 (m, 4H). EM (CI): m/z = 405 [M+H]⁺.

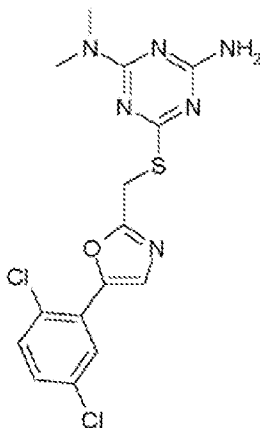
Ejemplo 66: 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-amina (Z3400108307)



A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (278,6 mg, 1,04 mmol) en metanol (2 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (80,0 mg, 1,43 mmol) en agua (1 ml). La
 5 mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. A continuación, se añadió mediante una jeringa una solución de 4-cloro-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-amina (173,0 mg, 1,08 mmol) en DMSO (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h más. El precipitado se filtró, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo aceitoso oscuro se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O 30 % => 45 %) obteniéndose 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-amina (103,0 mg, 100 % de pureza, 28 % de rendimiento) en forma de un
 10 sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78-7,69 (m, 2H), 7,62 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). EM (CI): m/z = 350 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: 6-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}tio)-N,N-dimetil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (Z3485538342)

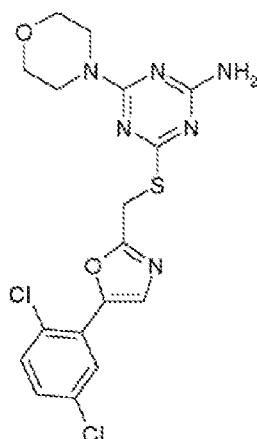
15



A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (100,0 mg, 331 μmol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 6-cloro-N²,N²-dimetil-1,3,5-triazin-2,4-diamina
 20 (57 mg, 331 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (28 mg, 496 μmol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) para obtener 6-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}tio)-N,N-dimetil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (24 mg, 97 % de pureza, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,90 (s a, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,07 (s, 3H). EM (CI): m/z = 397 [M+H]⁺.

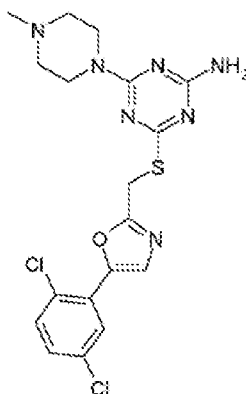
25

Ejemplo 68: 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538340)



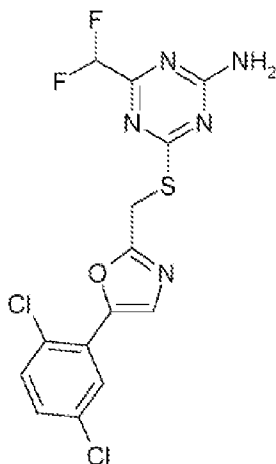
A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (100,0 mg, 331 μ mol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (71 mg, 331 μ mol) y una solución de hidróxido de potasio (28 mg, 496 μ mol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) obteniéndose 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (11 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,64 (s, 4H). EM (CI): m/z = 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 69: 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538341)



A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (100,0 mg, 331 μ mol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (76 mg, 331 μ mol) y una solución de hidróxido de potasio (28 mg, 496 μ mol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) obteniéndose 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (5 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 3 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,68 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,97-3,76 (m, 4H), 2,56-2,43 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). EM (CI): m/z = 452 [M+H]⁺.

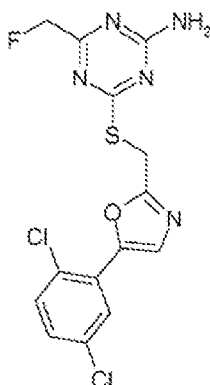
Ejemplo 70: 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538343)



A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (100,0 mg, 331 μmol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (57 mg, 331 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (28 mg, 496 μmol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) obteniéndose 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (17 mg, pureza del 95 %, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,54 (s, 2H). EM (CI): m/z = 404 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 71: 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538344)



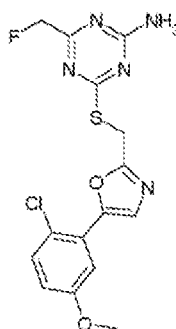
15

A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (100,0 mg, 331 μmol) en DMSO (1 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (54 mg, 331 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (28 mg, 496 μmol) en agua (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) obteniéndose 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (21 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,00 (s a, 1H), 5,61 (s a, 1H), 5,20 (d, J = 46,7 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H). EM (CI): m/z = 386 [M+H]⁺.

20

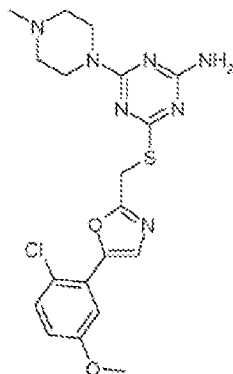
Ejemplo 72: 4-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538337)

25



A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (121,0 mg, 406 μmol) en DMSO (1,2 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (66 mg, 406 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (34 mg, 609 μmol) en agua (0,12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) obteniéndose 4-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (27 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,19 (d, J = 46,6 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). EM (CI): m/z = 382 [M+H]⁺.

Ejemplo 73: 4-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538338)

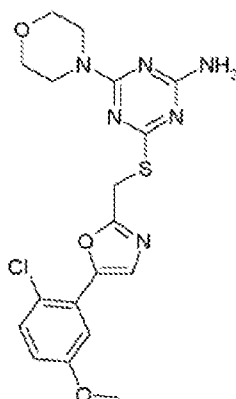


15

A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (242,0 mg, 812 μmol) en DMSO (2,4 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (186 mg, 812 μmol) y una solución de hidróxido de potasio (68 mg, 1218 μmol) en agua (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) obteniéndose 4-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-amina (24 mg, pureza del 95 %, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,46-3,59 (m, 4H), 2,35-2,31 (m, 4H), 2,27 (s, 3H). EM (CI): m/z = 248 [M+H]⁺.

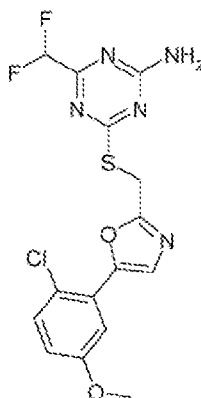
25

Ejemplo 74: 4-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538336)



A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (121,0 mg, 406 μ mol) en DMSO (1,2 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (88 mg, 406 μ mol) y una solución de hidróxido de potasio (34 mg, 609 μ mol) en agua (0,12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) obteniéndose 4-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (30 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,68 (m, 4H), 3,68-3,52 (m, 4H). EM (CI): m/z = 435 [M+H]⁺.

Ejemplo 75: 4-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3485538339)

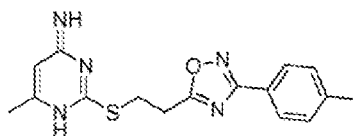


15

A una solución agitada en atmósfera de argón de 1-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metilsulfanil)etan-1-ona (121,0 mg, 406 μ mol) en DMSO (1,2 ml) se añadieron sucesivamente 4-cloro-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (73 mg, 406 μ mol) y una solución de hidróxido de potasio (34 mg, 609 μ mol) en agua (0,12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (eluyente MeCN/H₂O) obteniéndose 4-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina (24 mg, pureza del 100 %, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). EM (CI): m/z = 400 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 76: 6-metil-2-((2-(3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)tio)pirimidin-4(1H)-imina (Z3214047394)

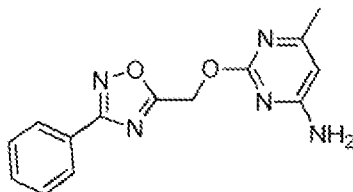


Se mezclaron 4-imino-6-metil-1,4-dihidropirimidina-2-tiol (28,59 mg, 0,203 mmol, 1,15 eq), NaOH (8,48 mg, 0,212 mmol, 1,2 eq) y EtOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió gota a gota la solución de 5-(2-cloroetil)-3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol (39,3 mg, 0,176 mmol, 1,0 eq) en EtOH

caliente (3 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 70 °C. Después de que se consumió todo el material de partida, como se demostró por LCMS, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19-100 C18 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para obtener el producto puro (36,2 mg, 24,0 %): m/z = 290 [M+H]⁺.

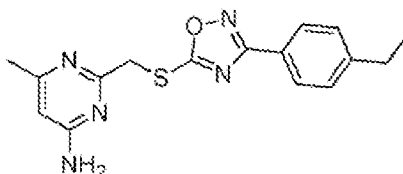
Siguiendo el procedimiento anterior se obtuvieron todos los compuestos de la serie. La proporción molar de los reactivos y las condiciones de reacción se mantuvieron iguales en cada reacción de la serie. Las cantidades exactas de los reactivos y los rendimientos de los productos figuran en el archivo Excel adjunto.

Ejemplo 77: 6-metil-2-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirimidin-4-amina (Z3214047395)



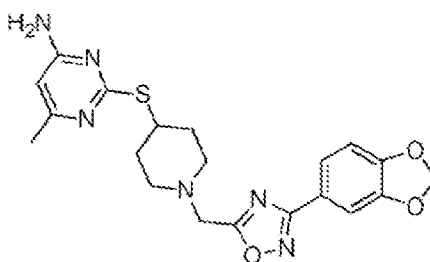
Se mezclaron DMF (3,0 ml), NaH (88,8 mg, 3,7 mmol, 1,05 eq) y (3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol (650,0 mg, 3,7 mmol, 1,05 eq) en un matraz de fondo redondo. Una vez finalizado el desprendimiento de gas, se añadió 2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina (500,0 mg, 3,5 mmol, 1,0 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de EtOAc (30,0 ml) y H₂O (50,0 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando HPLC (columna Waters Sunfire 19-100 C18 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para obtener el producto puro (180,6 mg, 18,23 %): m/z = 284,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 78: 2-(((3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tio)metil)-6-metilpirimidin-4-amina (Z3214047396)



Se mezclaron 3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-tiol (466,7 mg, 2,26 mmol, 1,15 eq), NaOH (94 mg, 2,36 mmol, 1,2 eq) y EtOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente seguida de la adición gota a gota de la solución 2-(yodometil)-6-metilpirimidin-4(1H)-imina (492,3 mg, 1,97 mmol, 1,0 eq) en EtOH caliente (10 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 70 °C. Después de que se consumió todo el material de partida, como se demostró por LCMS, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19-100 C18 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para obtener el producto puro (174,5 mg, 23,6 %): m/z = 328,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 79: 2-((1-((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)tio)-6-metilpirimidin-4-amina (Z3214047397)

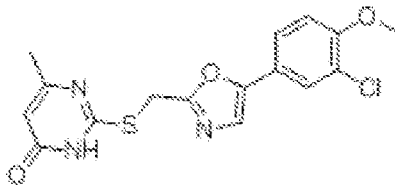


Se añadieron TEA (1,56 g, 15,4 mmol, 5,5 eq) y 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (667,4 mg, 2,8 mmol, 1,0 eq) a una solución de 26-metil-2-(piperidin-4-il-tio)pirimidin-4-amina (831,9 g, 2,8 mmol, 1,0 eq, 2HCl) en DMF (10,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 h. Después de que la LCMS mostrara la conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una

mezcla de EtOAc (80,0 ml) y H₂O (100,0 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido obtenido se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19*100 C18 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para proporcionar el producto puro (174,5 mg, 14,62 %). $m/z = 427,20$ [M+H]⁺.

5 Síntesis paralelas:

Ejemplo 80: 2-(((5-(3-cloro-4-metoxifenil)oxazol-2-il)metil)tio)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (Z3325085942):



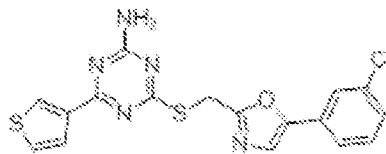
10

Se mezclaron 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(clorometil)oxazol (72,61 mg, 0,282 mmol, 1,0 eq) y 2-mercapto-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (40,0 mg, 0,282 mmol, 1,0 eq) en DMF anhidra (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 min seguido de la adición de DIPEA (43,63 mg, 0,337 mmol, 2,0 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un vial sellado durante 12 h. Una vez completada la reacción, controlada por LCMS, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19*100 C18 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para proporcionar el producto puro (57,7 mg, 56,37 % de rendimiento): $m/z = 364,00$ [M+H]⁺.

15

Ejemplo 81: 4-(((5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)metil)tio)-6-(tiofen-3-il)-1,3,5-triazin-2-amina (Z3400108331):

20

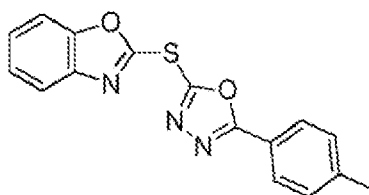


Se añadió DIPEA (51,70 mg, 0,4 mmol, 2,0 eq) a una suspensión agitada de N-[amino({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)metilideno]guanidina (69,25 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq, HCl) y cloruro de tiofeno-3-carbonilo (29,3 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un vial sellado durante 12 h. Una vez consumido todo el material de partida, como se demostró por LCMS, el disolvente se eliminó al vacío. El sólido obtenido se disolvió en DMSO (1,0 ml) y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19*100 C18 de 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para obtener el producto puro (6,4 mg, 7,18 % de rendimiento): $m/z = 402,00$ [M+H]⁺.

25

30

Ejemplo 82: 2-(((5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio)benzo[d]oxazol (Z642432840)

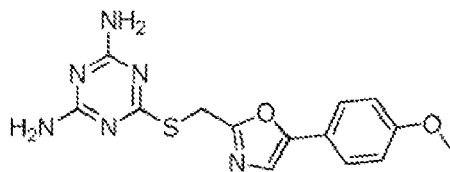


35

Se mezclaron 5-(p-tolil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol (372,0 mg, 1,93 mmol, 1,0 eq), DMSO (0,5 ml) y TEA (235,0 mg, 2,32 mmol, 1,2 eq) en un recipiente de 8 ml. La mezcla resultante se agitó durante 20 min y a continuación se añadió 2-clorobenzo[d]oxazol (297,0 mg, 1,93 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 9 h. Una vez finalizada la reacción, controlada por LCMS, la suspensión resultante se filtró y el filtrado obtenido se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19*100 C18 de 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para obtener el producto puro (34,0 mg, 6,80 %): $m/z = 310,00$ [M+H]⁺.

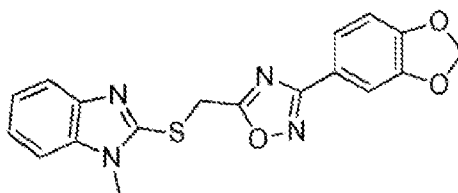
40

Ejemplo 83: 6-(((5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il)metil)tio)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (Z855788832)



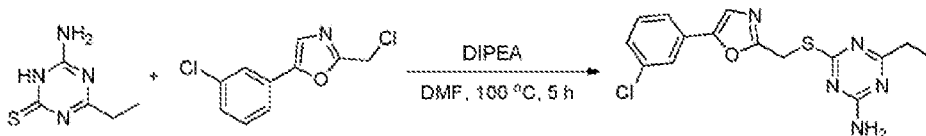
Se mezclaron 4,6-diamino-1,3,5-triazina-2-tiol (45,0 mg, 0,314 mmol, 1,0 eq), DMSO (0,5 ml) y 2-(clorometil)-5-(4-metoxifenil)oxazol (70,3 mg, 0,314 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió la solución 4,0 M de KOH (91,7 mg, 1,63 mmol, 5,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 8 h. La mezcla obtenida se colocó en autoclave y se insufló en ella CO₂. La mezcla resultante se agitó durante 6 h en el autoclave. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado obtenido se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19-100 C18 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para obtener el producto puro (17,1 mg, 17,1 %): m/z = 331,00 [M+H]⁺.

Ejemplo 84: 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tio)metil)-1,2,4-oxadiazol (Z1029491270)



Se añadió DIPEA (61,7 mg, 0,477 mmol, 3,5 eq) a la solución de 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-tiol (22,4 mg, 0,136 mmol, 1,0 eq) y 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (39,1 mg, 0,163 mmol, 1,2 eq) en DMF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche. Una vez finalizada la reacción, controlada por LCMS, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO (1,0 ml) y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC (columna Waters Sunfire 19-100 C18 5 mkm y mezcla de H₂O-CH₃OH como fase móvil) para obtener el producto puro (24,6 mg, 49,2 %): m/z = 367,00 [M+H]⁺.

Ejemplo 85: 4-(((5-(3-clorofenil)oxazol-2-il)metil)tio)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina (Z1558775684)



Se añadió DIPEA (44,7 mg, 345,8 mmol) a la solución de 6-amino-4-etil-1,3,5-triazina-2(1H)-tione (45,0 mg, 288,1 mmol) en DMSO (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y a continuación se añadió 2-(clorometil)-5-(3-clorofenil)oxazol (69,5 mg, 304,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, durante 5 h a 100 °C. Una vez consumido todo el material de partida, como se demostró por LCMS, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se sometió a HPLC (columna Waters SunFire C18 19-100 5 mkm y H₂O-MeCN como fase móvil, tiempo de desarrollo= 5 min) para obtener el producto puro (22,3 mg, 22,3 %); LCMS: 348 (M+1)

Ejemplo 86: Medición de la actividad agonista de compuestos de la invención sobre el GPR40

Los ensayos de actividad agonista de los compuestos descritos en el presente documento sobre el GPR40 se llevan a cabo en células de mamífero que proporcionan una lectura de la activación del GPR40. Principalmente líneas celulares estables de células HEK, que miden el reclutamiento de la B-arrestina al GPR40 expresado heterológicamente mediante la lectura BRET. Esto implica la coexpresión en una célula de dos componentes, en concreto una B-arrestina marcada con un elemento del ensayo BRET (proteína fluorescente o luciferasa) y el GPR40 marcado con el otro elemento del ensayo (proteína fluorescente o luciferasa). Se fusionó una proteína fluorescente (FP) al C-terminal del receptor y se coexpresó en células HEK293T con luciferasa (Luc) fusionada al N-terminal de la subunidad gamma 2 (Gy) de la proteína G. Además, se fusionó una proteína fluorescente (FP) al C-terminal del receptor y se coexpresó en células HEK293T con luciferasa (Luc) fusionada al N-terminal de la beta-Arrestina-2. Después de 48 h tras las transfecciones, las células se incubaron con dosis crecientes del ligando de referencia del GPR40, el AMG 837, o de un compuesto divulgado en el presente documento y se midieron los cambios en la BRET.

Los datos de pCE50 y % de activación (% de activación = (activación del GPR40 por el compuesto de la invención/activación del GPR40 por el AMG-837)*100) de compuestos preferentes de la invención se muestran en la Figura 1 y los de compuestos preferentes para su uso en la invención se muestran en la Figura 2.

5 Ejemplo 87: Prueba PTGO en ratones machos C57BI/6N

1. Materiales

1.1. Sustancias de prueba.

10 El compuesto Z1558775684 se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 85. La metformina se adquirió en Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petach Tikwa, Israel, lote 78133817 03 2020.

1.2. Reactivos utilizados para la formulación de las sustancias de ensayo

15 METHOCEL F4M Hidroxipropilmetilcelulosa (Dow Chemical Company, Midland, EE.UU.).

1.4. Otros reactivos y materiales

20 Jeringas para inyección, 1 ml sin aguja, Medicare S-3SI1, (Dopomoga-1 Ltd, Ucrania). Tubo de alimentación animal de acero inoxidable calibre 20 x 38 mm (Intech Solomon, EE.UU.) D-(+)-Glucosa monohidrato (Sigma, 16301-250G). Glucómetro On Call Plus (Acon Laboratories, Inc., EE.UU.) y tiras reactivas específicas (REF G133-111). Tubos de plástico estériles de diferentes volúmenes (Falcon, Eppendorf). Etanol, 96 % (Ukrorgsynthesis Ltd, Ucrania) Tijeras de acero inoxidable para microcirugía.

25 1.5. Equipo

Balanza Sartorius LE225D, d = 0,01 mg. Sistema de purificación de agua NANOpure Diamond D11911 (Thermo Scientific Barnstead, EE.UU.). Baño ultrasónico (Daihan, Corea; WUC-A03H). Micropipetas 0,5-5 µl, 2-20 µl, 20-200, 30 100-1000 µl (Eppendorf, Hamburgo, Alemania)

2. Sistema de ensayo

2.1. Animales

35 Especie/cepa ratones/C57BL/6N: Todos machos

Edad a la llegada: 5 meses

Número de animales en el estudio: 25

40 Cuidado animal: El diseño del estudio, la selección de los animales, la manipulación y el tratamiento se realizaron de acuerdo con las directrices para el cuidado de animales y los protocolos del estudio de toxicidad de Bienta. Criadores: los animales se obtuvieron del animalario del Instituto de Farmacología y Toxicología, Academia Nacional de Ciencias Médicas de Ucrania.

45 Clase higiénica. Convencional a la llegada. Los animales se mantuvieron en buenas condiciones convencionales durante el estudio.

2.2. Motivo de la selección de especies animales y cepas

50 La C57BL/6N es una cepa de ratón utilizada habitualmente en estudios sobre el metabolismo de la glucosa.

2.3. Identificación de los animales

Los animales se identificaron individualmente mediante marcas auriculares. Las jaulas se etiquetaron con etiquetas que indicaban los números de identificación y las marcas auriculares de los ratones, el código del estudio, el sexo y la 55 vía de administración, la fecha de inicio y fin del periodo experimental.

2.4. Condiciones de alojamiento

Nivel higiénico: Bueno convencional

Tipo de jaulas para los animales: Fondos de policarbonato con tapas de rejilla de acero inoxidable

Tamaño de la jaula: AL x AN x P: 12,0 x 17,5 x 28,0 cm

Limpieza: Cambio del lecho dos veces por semana

Número de animales por jaula: 3-5

Condiciones ambientales:

Intercambio de aire:	15-20 veces/hora
Temperatura:	22 ± 3 °C
Humedad relativa:	40-60 %
Iluminación:	Ciclos de luz/oscuridad de 12 h.
Alimentación:	Los ratones tuvieron libre acceso a una dieta estandarizada para roedores.
Bebida:	Los ratones tenían libre acceso a agua del grifo hervida acidificada.

2.5. Periodo de aclimatación

Durante el periodo de aclimatación (7 días) se mantuvieron de 3 a 5 animales en cada jaula. Todos los animales fueron controlados diariamente. En el estudio se utilizaron animales sin ningún síntoma clínico de enfermedad.

2.6. Aleatorización

Los animales fueron asignados a los grupos de forma aleatoria según el procedimiento estándar 7 días antes del día de inicio del estudio. Cada jaula contenía animales de un grupo experimental uniforme.

3. Diseño del estudio

3.1. Nivel de dosis, división en grupos y muestreo

Cada grupo experimental consistía en cinco ratones machos C57Bl/6N. Los animales recibieron una dosis por vía oral de 20 mg/kg del compuesto ensayado Z1558775684. Un grupo de control recibió una dosis de vehículo con la misma pauta. Se utilizó metformina a una dosis de 300 mg/kg como compuesto de referencia. Se observaron todos los ratones en busca de signos clínicos de toxicidad evidente antes de la administración.

3.2. Características de los grupos

Los ratones tenían 5 meses de edad, el peso corporal variaba entre 24,0 g y 32,2 g a la llegada. El peso corporal promedio en todos los grupos experimentales fue de 28,0 g (DT = 2,12 g, CV = 7,6 %).

4. Administración de los compuestos

4.1. Formulación del fármaco, vía y volumen de administración

El compuesto Z1558775684 se disolvió/suspendió en DMSO - PEG400 - solución salina fisiológica (20 %:50 %:30 %) a una concentración de 4 mg/ml. La metformina se disolvió en el mismo vehículo a una concentración de 60 mg/ml. Las muestras de ensayo se administraron por vía oral en el volumen correspondiente a 5 ml/kg de peso corporal.

4.2. Frecuencia y duración de la aplicación

Se administraron dosis únicas de muestras de ensayo 60 min antes del tratamiento con glucosa a las 3 de la tarde.

4.3. Duración del periodo experimental

Siete días de aclimatación, 1 día de tratamiento, 1 día para el análisis de datos.

5. Observaciones, exámenes

5.1. Determinación del nivel de glucosa en sangre

El nivel de glucosa en sangre se midió tras 6 horas de ayuno utilizando el glucómetro Call Plus y tiras reactivas específicas. La sangre se extrajo de la vena de la cola por incisión de la punta de la cola, se usaron 5-6 µl de sangre para cada ensayo.

6. Análisis estadístico

Para calcular la significancia se utilizó un análisis estadístico no paramétrico (criterio de la U de Wilcoxon-Mann-Whitney) para muestras independientes. Los experimentos se realizaron de acuerdo con los procedimientos/manuales operativos estándar de Bienta.

7. Resultados

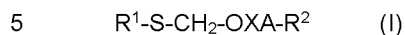
Los resultados se presentan en la Figura 3. Se observó una disminución estadísticamente significativa del nivel de glucosa en los grupos tratados con metformina y Z1558775684 en comparación con el grupo tratado con vehículo.

Referencias

- 1 Covington *et al.* (2006) *Biochem. Soc. Trans.* 34 (Pt 5), 770-773
- 10 2 Ang *et al.* (2017) *The FASEB Journal*. 32, 201700252RR. doi:10.1096/fj
- 3 Davenport *et al.* (2013) *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*. LXXXVIII. G protein-coupled receptor list: recommendations for new pairings with cognate ligands. *Pharmacol. Rev.*, 65 (3), 967-86
- 15 4 Stoddart *et al.* (2008) *International Union of Pharmacology*. LXXI. Free fatty acid receptors FFA1, -2, and -3: pharmacology and pathophysiological functions. *Pharmacol. Rev.*, 60 (4): 405-17
- 5 Briscoe *et al.* (2003) *J Biol Chem* 278, 11303-11311
- 20 6 Itoh *et al.* (2003) *Nature* 422, 173-176
- 7 Kotarsky *et al.* (2003) *Biochem Biophys Res Commun* 301, 406-410
- 8 Hirasawa *et al.* (2005) *Nat Med* 11, 90-94
- 25 9 Ichimura *et al.* (2012) *Nature*, 483 (7389) 350-354
- 10 Oh *et al.* (2010) *Cell*, 142 (5), 687-98
- 30 11 Brown *et al.* (2003) *J Biol Chem* 278, 11312-11319
- 12 Le Poul *et al.* (2003) *J Biol Chem* 278, 25481-25489
- 13 Nilsson *et al.* (2003) *Biochem Biophys Res Commun* 303, 1047-1052
- 35 14 Srivastava *et al.* (2014) *Nature* 513 (7516), 124-127
- 15 Burant *et al.* (2012) *Lancet* 379, 1403-1411
- 40 16 Houze *et al.* (2012) *Bioorg Med Chem Lett* 22, 1267-1270
- 17 Briscoe *et al.* (2006) *British Journal of Pharmacology* 148, 619-628
- 18 Hara *et al.* (2009) *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 380, 247-255
- 45 19 Sun *et al.* (2010) *Mol Pharmacol* 78, 804-810
- 20 Martin *et al.* (2012) *J Lipid Res* 53, 2256-2265
- 50 21 Shimpukade *et al.* (2012) *J Med Chem* 55, 4511-4515
- 22 Houze *et al.* (2012) *Bioorg Med Chem Lett*. 22 (2), 1267-70

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



incluidos los enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, cocristales o sales farmacéuticamente aceptables, y complejos del mismo;

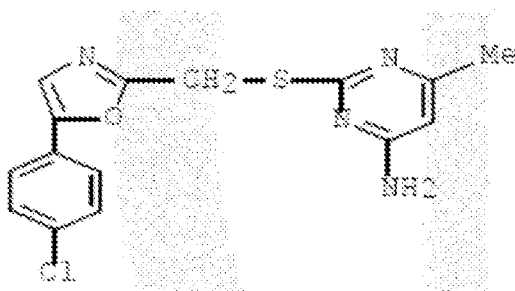
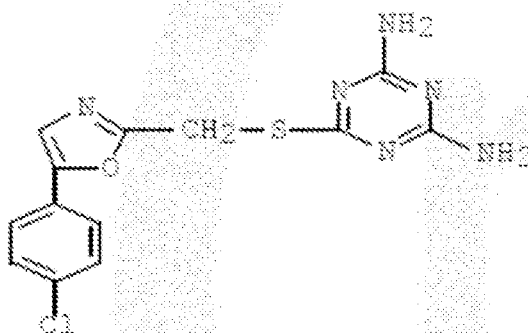
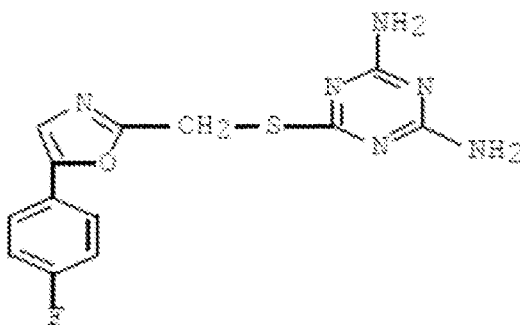
donde

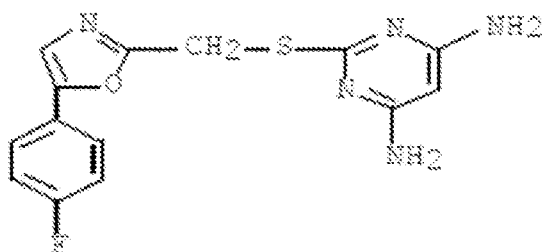
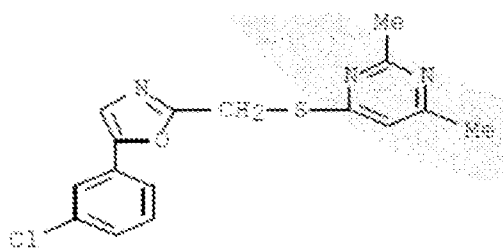
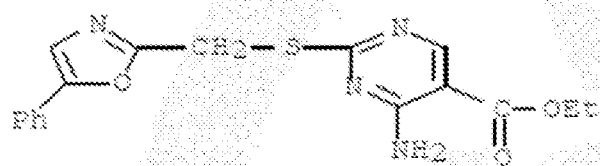
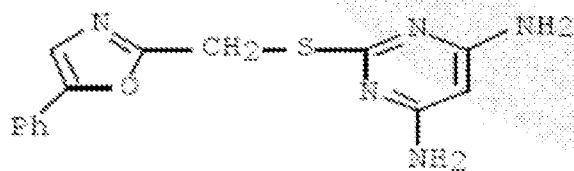
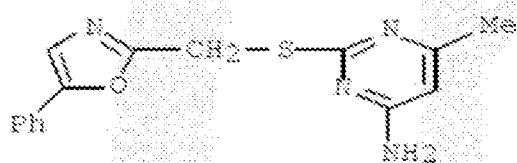
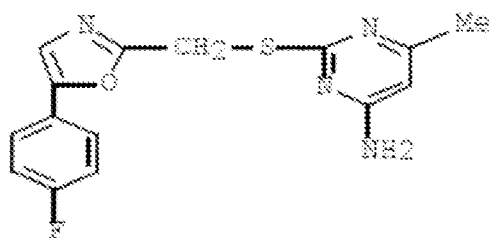
10 OXA es 1,3-oxazolilo;

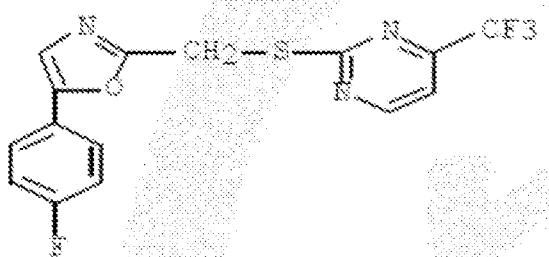
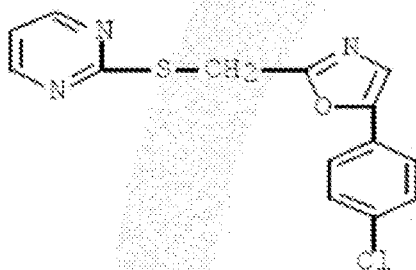
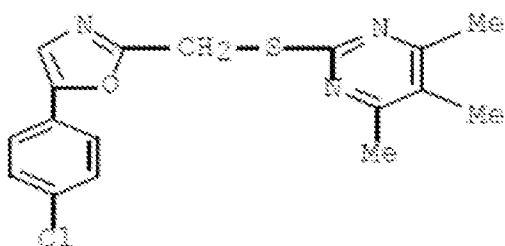
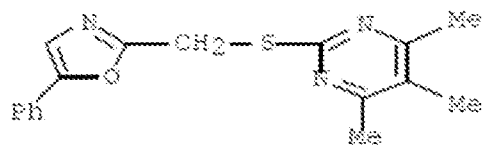
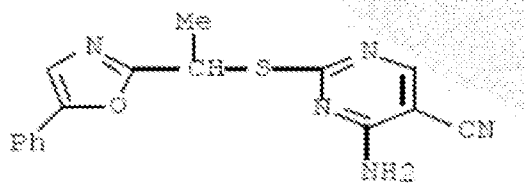
el grupo R^1-S-CH_2 está unido al C² del 1,3-oxazolilo y el grupo R^2 está unido al C⁴ del 1,3-oxazolilo;

R^1 es un grupo heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en 1,3,5-triazinilo y pirimidinilo que está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₃-amino, heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros cuyos sustituyentes pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en haluro, ciano y alquilo C₁-C₆, donde el grupo arilo de 6 miembros y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar condensados con dicho grupo 1,3,5-triazinilo o pirimidilo, respectivamente, y

20 R^2 es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haluro, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más haluros, alcoxi C₁-C₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más haluros, hidroxi-alquilo C₁-C₆, sulfonyl-alquilo-(C₁-C₆), sulfamidil-N-alquilo C₁-C₆ y carboxamidil-N-mono- o - N,N-di-alquil C₁-C₆; con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

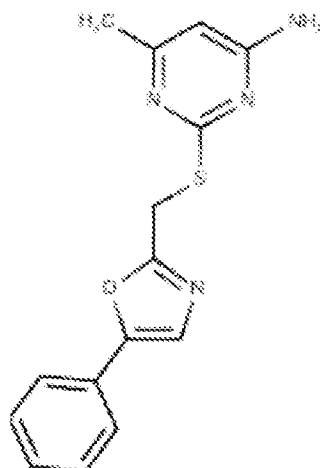




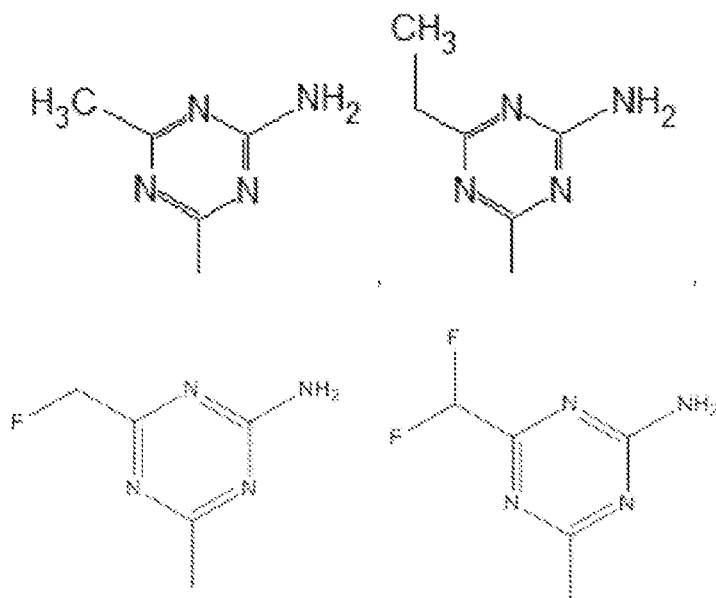


5

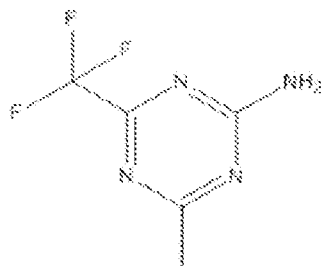
10



2. El compuesto de la reivindicación 1 donde el haluro se selecciona entre Cl, Br y F.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 donde R¹ es 1,3,5-triazinilo sustituido como se define en la reivindicación 1.
4. El compuesto de la reivindicación 3 donde, si el grupo 1,3,5-triazinilo está sustituido con más de un sustituyente, los sustituyentes son diferentes.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 3 o 4 donde el grupo 1,3,5 triazinilo está sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo, cuyo sustituyente o sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o más haluros.
6. El compuesto de la reivindicación 3 donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en
- 15



20 y



7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 donde R¹ es pirimidinilo sustituido como se define en la reivindicación 1.

5

8. El compuesto de la reivindicación 7 donde, si el grupo pirimidinilo está sustituido con más de un sustituyente, los sustituyentes son diferentes.

9. El compuesto de la reivindicación 7 u 8 donde el grupo pirimidinilo está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, metilo y etilo.

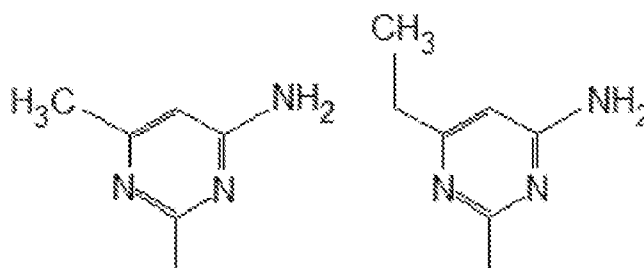
10

10. El compuesto de la reivindicación 9 donde el grupo amino está sustituido con metilo.

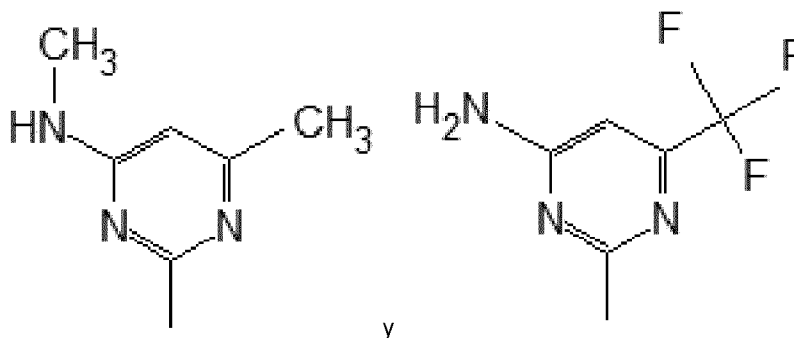
11. El compuesto de la reivindicación 9 o 10 donde el grupo metilo o etilo está sustituido con uno o más haluros como se define en la reivindicación 2.

15

12. El compuesto de la reivindicación 7 donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



20



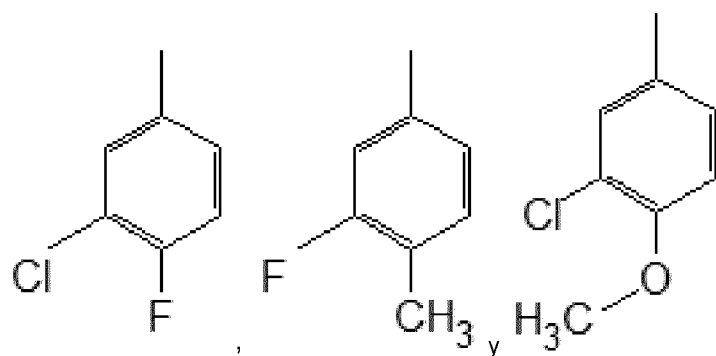
13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R² está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br, F, metilo, trifluorometilo, metoxi y etoxi.

25

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R² está sustituido en al menos una posición *meta* y/o al menos una posición *orto*.

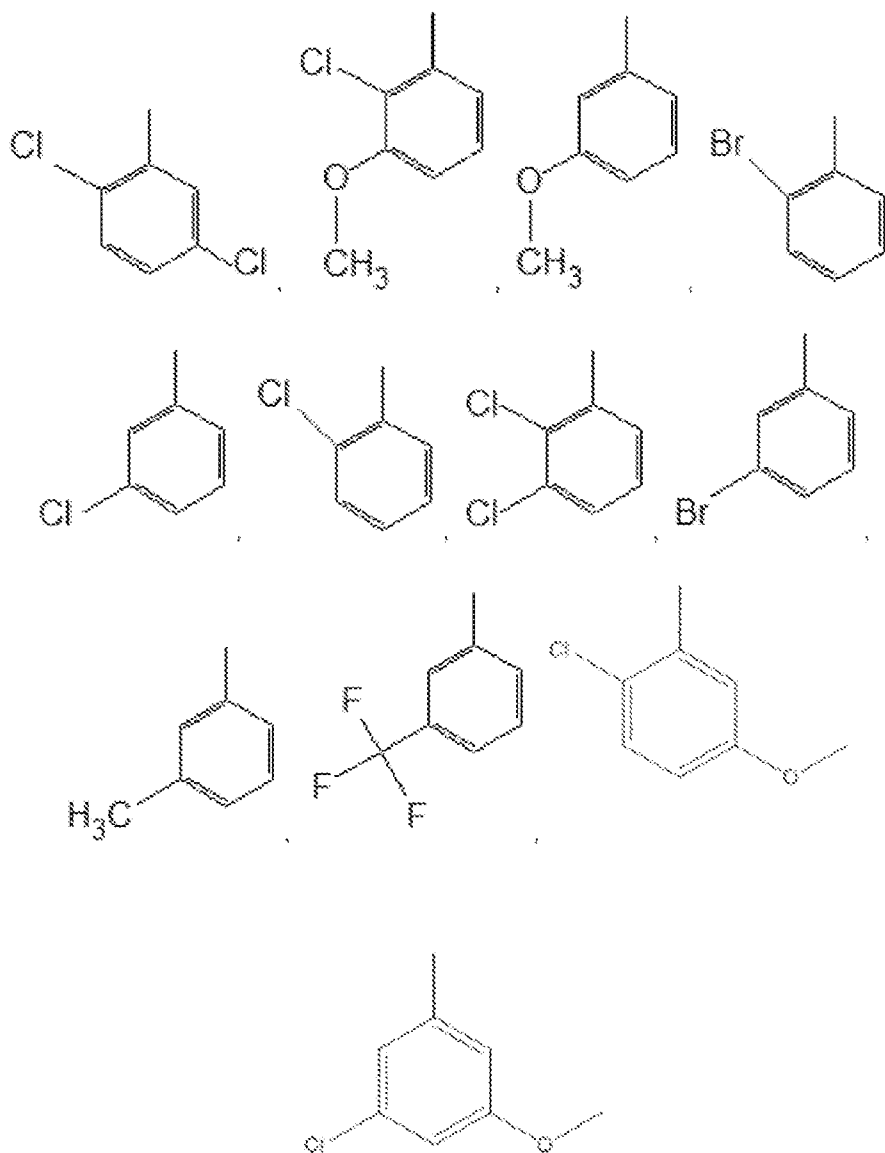
15. El compuesto de la reivindicación 14 donde R² se selecciona del grupo que consiste en

30



16. El compuesto de la reivindicación 13 o 14 donde R^2 no está sustituido en la posición *para*.

5 17. El compuesto de la reivindicación 16 donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en



y

18. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-([5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina

- 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 5 2-({[5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 10 2-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 15 4-({[5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-etil-6-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2-bromofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 2-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 20 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 6-metil-2-({[5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
 25 2-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-([5-[3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 2-({[5-(3-etoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 2-({[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 30 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 35 6-metil-2-([5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)pirimidin-4-amina
 2-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-metil-6-([5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-bromofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-etoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 40 4-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-[cloro(fluoro)metil]-6-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 6-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)tio-N,N-dimetil-1,3,5-triazin-2,4-diamina
 45 4-metil-6-([5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-metil-6-([5-(naftalen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-metil-6-([5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 50 2-({[5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 6-metil-2-([5-(naftalen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)pirimidin-4-amina
 6-metil-2-([5-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)pirimidin-4-amina
 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 55 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-N,6-dimetilpirimidin-4-amina
 4-([5-(4-etilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-([5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina
 60 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-ciclopropil-6-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-([5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 2-([5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 65 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(1,3-tiazol-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina

- 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]sulfanil}metil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metilciclopropil)-1,3,5-triazin-2-amina
 5 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(3,3-difluorociclobutil)-1,3,5-triazin-2-amina
 6-metil-2-({[5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
 2-({[5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 2-({[5-(2-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 5-(2,5-diclorofenil)-2-({[2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il]sulfanil}metil)-1,3-oxazol
 10 5-(3-metoxifenil)-2-({[tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]sulfanil}metil)-1,3-oxazol
 2-({[5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-amina
 4-etil-6-([5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-N-metilquinazolin-4-amina
 15 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(metoximetil)-1,3,5-triazin-2-amina
 6-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina
 2-({[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 5-(3-metoxifenil)-2-({[2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il]sulfanil}metil)-1,3-oxazol.
- 20 19. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un portador farmacéutico.
20. Un compuesto de fórmula general (I)
- 25
$$R^1-S-CH_2-OXA-R^2 \quad (I)$$
- incluidos los enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, cocristales o sales farmacéuticamente aceptables, y complejos del mismo;
- donde
- 30 OXA se selecciona del grupo que consiste en 1,3-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo; cuando OXA es 1,3-oxazolilo, el grupo R^1-S-CH_2 está unido al C² del 1,3-oxazolilo y el grupo R^2 está unido al C⁴ del 1,3-oxazolilo; cuando OXA es 1,2,4-oxadiazolilo el grupo R^1-S-CH_2 está unido al C⁵ del 1,2,4-oxadiazolilo y el grupo R^2 está unido al C³ del 1,2,4-oxadiazolilo;
- 35 cuando OXA es 1,3,4-oxadiazolilo, el grupo R^1-S-CH_2 está unido al C⁵ del 1,3,4-oxadiazolilo y el grupo R^2 está unido al C² del 1,3,4-oxadiazolilo;
- R^1 es un grupo heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en 1,3,5-triazinilo y pirimidinilo que está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₃-amino, heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros cuyos sustituyentes pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en haluro, ciano y alquilo C₁-C₆, donde el grupo arilo de 6 miembros y el grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar condensados con dicho grupo 1,3,5-triazinilo o pirimidilo, respectivamente, y
- 40 R^2 es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haluro, ciano, amino, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más haluros, alcoxi C₁-C₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más haluros, hidroxi-alquilo C₁-C₆, sulfonil-alquilo-(C₁-C₆), sulfamidil-N-alquilo C₁-C₆ y carboxamidil-N-mono- o -N,N-di-alquil C₁-C₆;
- 45 para su uso como agonista del GPR40 en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 y/o una afección prediabética.
- 50
21. El compuesto para el uso de la reivindicación 20, donde la afección prediabética se selecciona del grupo que consiste en obesidad y resistencia a la insulina.
22. El compuesto para el uso de la reivindicación 20 o 21 donde el compuesto muestra una mayor selectividad para el GPR40 que para el GPR120.
- 55
23. El compuesto para el uso de la reivindicación 22 donde el compuesto muestra un % de activación del GPR40 que es al menos 3 veces superior al % de activación del GPR120, siendo el % de activación la relación de cien veces la activación del GPR40 o el GPR120, respectivamente, por dicho compuesto con respecto a la activación del GPR40 o el GPR120, respectivamente, por el AMG 837.
- 60
24. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 donde el haluro se selecciona entre Cl, Br y F.

25. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, donde R¹ se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12.

26. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, donde R² se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17.

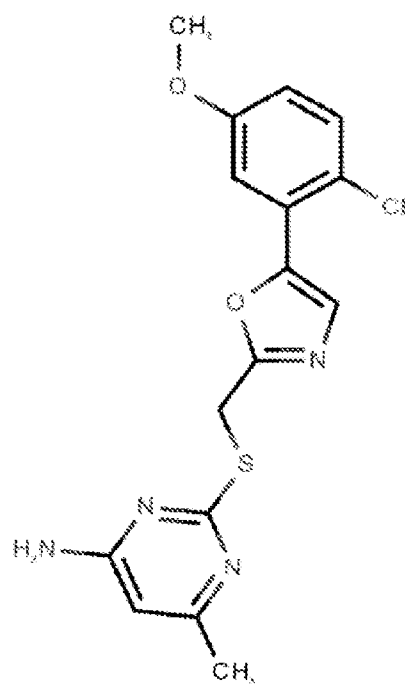
27. El compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26 donde OXA es 1,3-oxazolilo.

10 28. El compuesto para el uso de la reivindicación 20, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 2-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 15 4-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 2-({[5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 20 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(fluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 25 4-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 30 4-etil-6-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2-bromofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 2-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 35 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 6-metil-2-({[5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
 2-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 40 2-({[5-(3-cloro-4-(3-metanosulfonilpropoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 2-({[5-(3-etoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 2-({[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 45 4-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-etil-1,3,5-triazin-2-amina
 6-metil-2-({[5-(3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
 2-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 50 4-metil-6-({[5-(3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-bromofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-etoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 55 4-[cloro(fluoro)metil]-6-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 6-({[5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}tio)-N,N-dimetil-1,3,5-triazin-2,4-diamina
 4-metil-6-({[5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 60 4-metil-6-({[5-(naftalen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-metil-6-({[5-(3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 4-({[5-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 65 6-metil-2-({[5-(naftalen-2-il)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina

- 6-metil-2-({[5-(2-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina
 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-N,6-dimetilpirimidin-4-amina
 5 4-({[5-(4-etilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-amina
 4-([5-(2,5-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 10 4-ciclopropil-6-([5-(3-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 2-({[5-(2,3-diclorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1,3-tiazol-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina
 15 4-([5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina
 2-({tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil}metil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(1-metilciclopropil)-1,3,5-triazin-2-amina
 4-({[5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(3,3-difluorociclobutil)-1,3,5-triazin-2-amina
 6-metil-2-([5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)pirimidin-4-amina
 20 2-([5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 2-([5-(2-metoxifenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 5-(2,5-diclorofenil)-2-([2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il}sulfanil)metil]-1,3-oxazol
 5-(3-metoxifenil)-2-({tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilsulfanil}metil)-1,3-oxazol
 2-([5-(4-metilfenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 25 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-amina
 4-etil-6-([5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-2-il]metil)sulfanil)-1,3,5-triazin-2-amina
 2-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-N-metilquinazolin-4-amina
 4-([5-(3-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(metoximetil)-1,3,5-triazin-2-amina
 6-([5-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina
 30 2-([5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 2-([5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 2-([5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}sulfanil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina
 5-(3-metoxifenil)-2-([2-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-il}sulfanil)metil]-1,3-oxazol
 2-([5-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 35 2-([5-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)-6-metilpirimidin-4-amina
 6-metil-2-([5-fenil-1,3-oxazol-2-il]metil}sulfanil)pirimidin-4-amina.

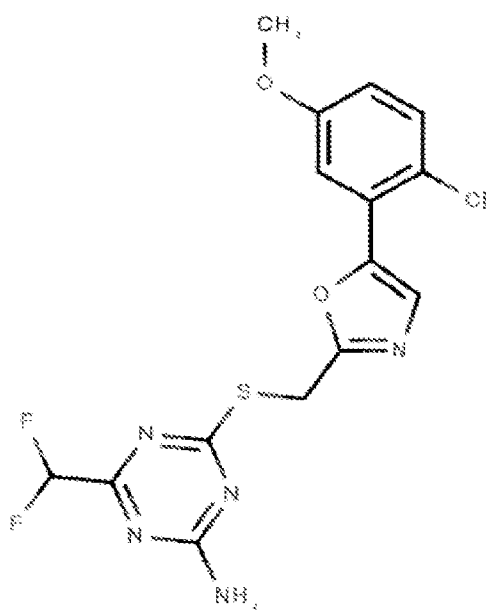
Fig. 1



Z3465744373

CE50 nM: 2,511886432 , - p(CE50,M):8,6

% Actividad: 38

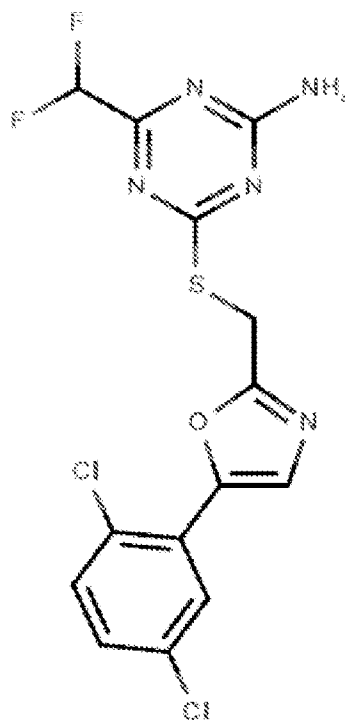


Z3485538339

CE50 nM: 3,981071706 , - p(CE50,M):8,4

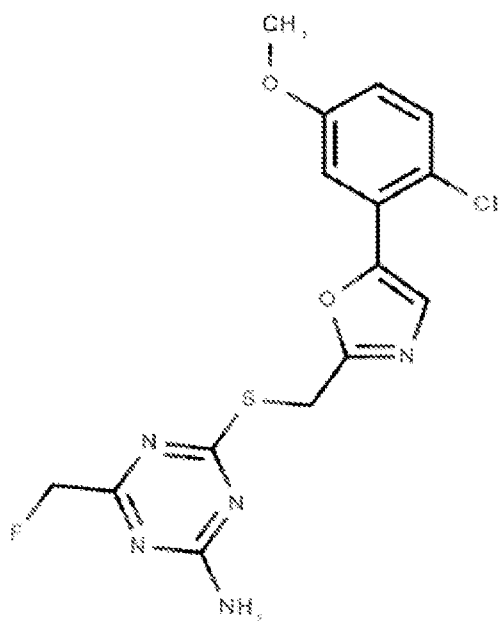
% Actividad: 40

Fig. 1 (continuación)



Z3485538343

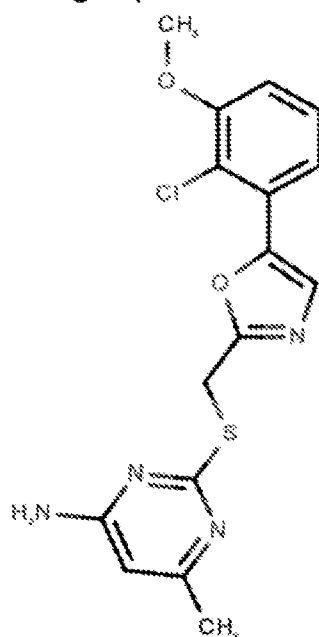
CE50 nM: 3,981071706 , - p(CE50,M):8,4
% Actividad: 40



Z3485538337

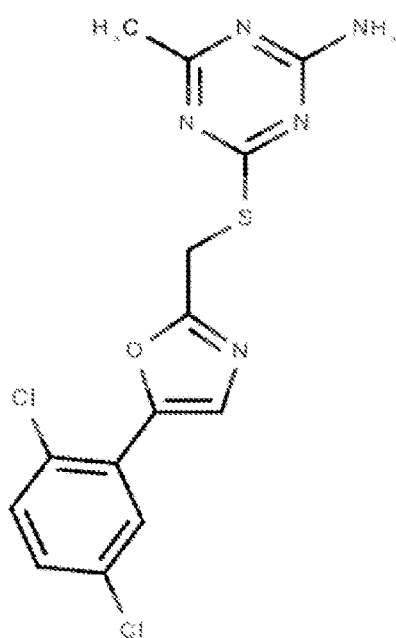
CE50 nM: 6,309573445 , - p(CE50,M):8,2
% Actividad: 38

Fig. 1 (continuación)



Z3397119007

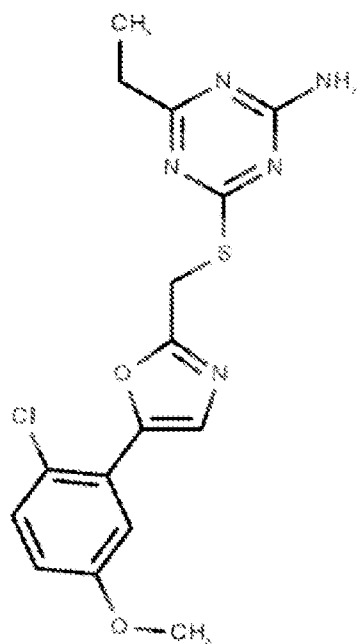
CE50 nM: 7,943282347 , - p(CE50,M): 8,1
% Actividad: 27



Z3352693146

CE50 nM: 7,943282347 , - p(CE50,M): 8,1
% Actividad: 32

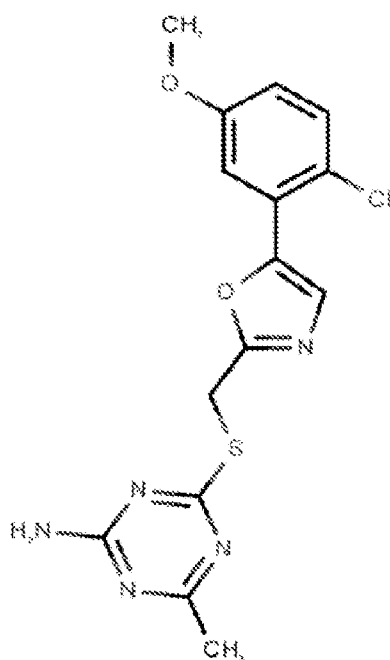
Fig. 1 (continuación)



Z3465744378

CE50 nM: 7,943282347 , - p(CE50,M): 8,1

% Actividad: 38

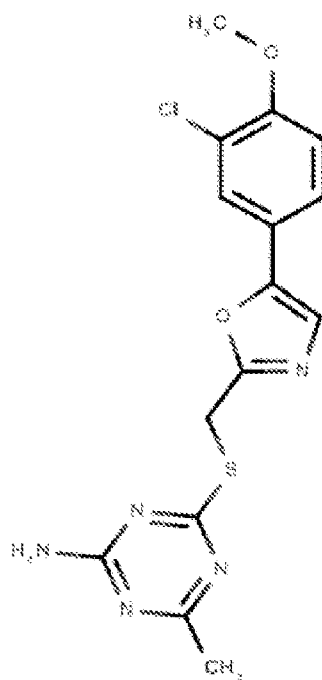


Z3465744370

CE50 nM: 10 , - p(CE50,M):8

% Actividad: 38

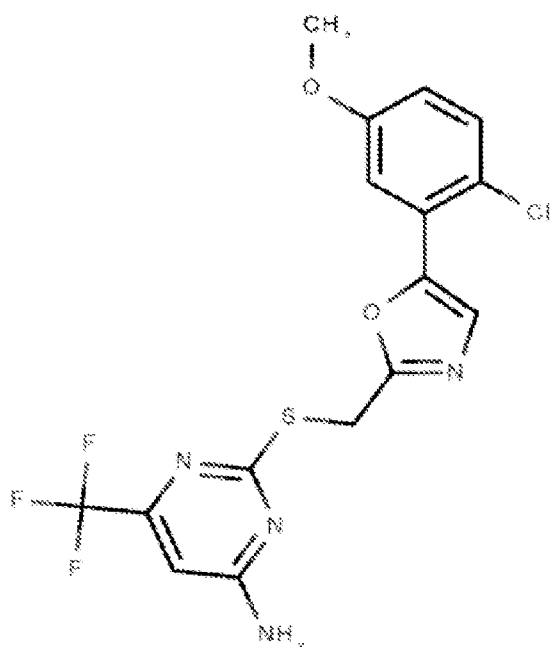
Fig. 1 (continuación)



Z3352693158

CE50 nM: 12,58925412 , - p(CE50,M): 7,9

% Actividad: 35

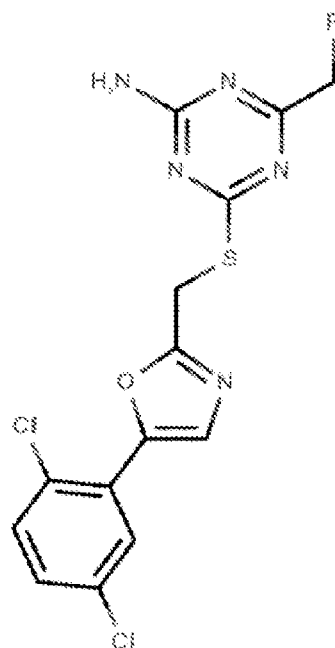


Z3465744375

CE50 nM: 12,58925412 , - p(CE50,M): 7,9

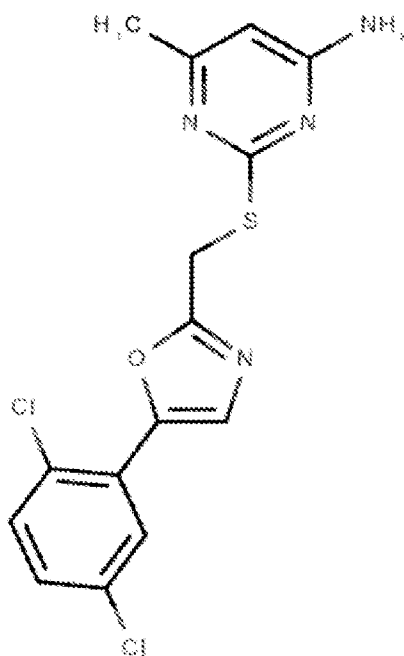
% Actividad: 30

Fig. 1 (continuación)



Z3485538344

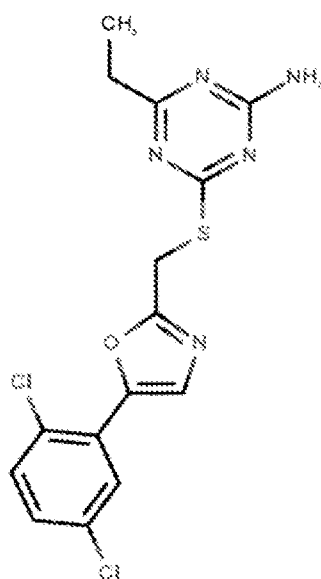
CE50 nM: 12,58925412 , - p(CE50,M):7,9
% Actividad: 40



Z3331727681

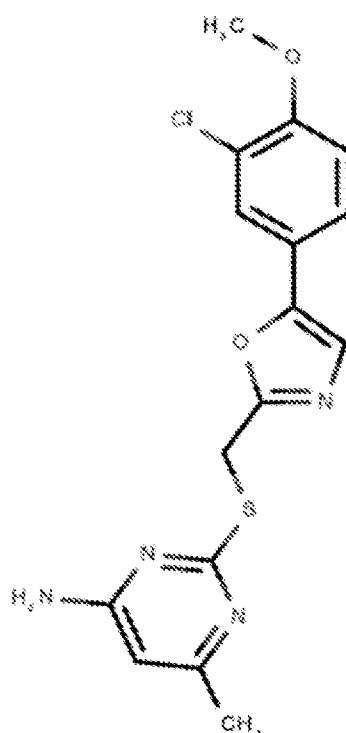
CE50 nM: 15,84893192 , - p(CE50,M):7,8
% Actividad: 36

Fig. 1 (continuación)



Z3397119001

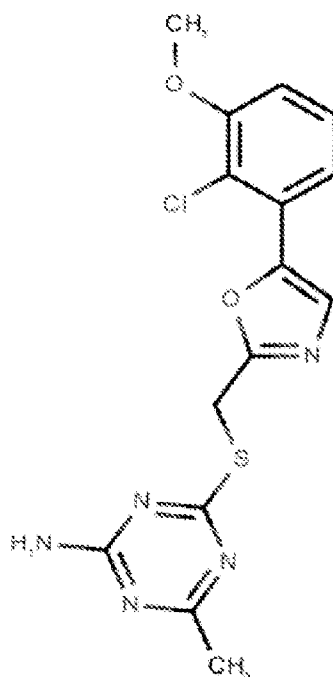
CE50 nM: 15,84893192 , - p(CE50,M):7,8
% Actividad: 27



Z3325085943

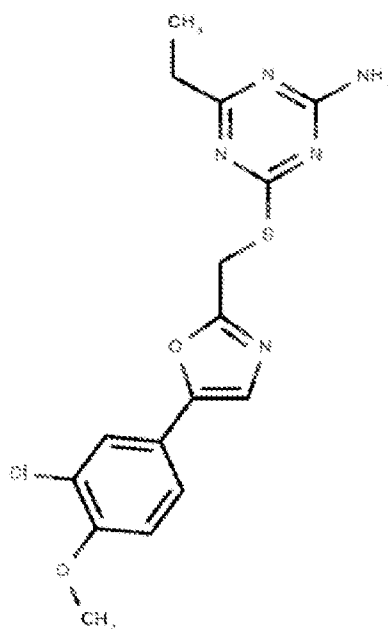
CE50 nM: 19,95262315 , - p(CE50,M):7,7
% Actividad: 39

Fig. 1 (continuación)



Z3397119008

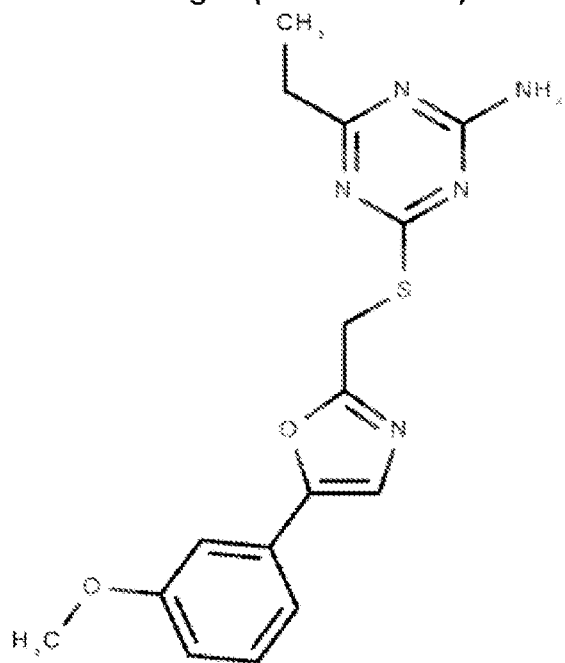
CE50 nM: 19,95262315 , - p(CE50,M):7,7
% Actividad: 29



Z3397119003

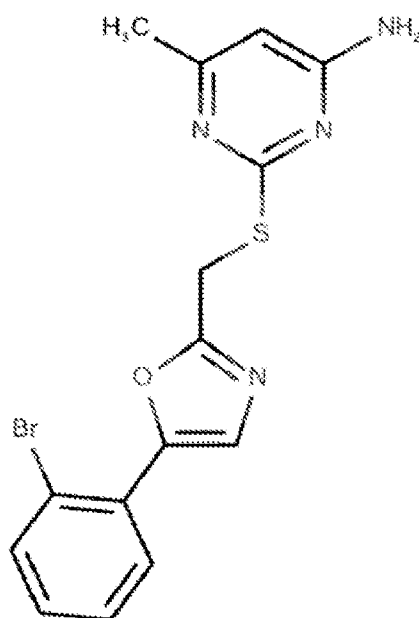
CE50 nM: 19,95262315 , - p(CE50,M):7,7
% Actividad: 43

Fig. 1 (continuación)



Z1558782315

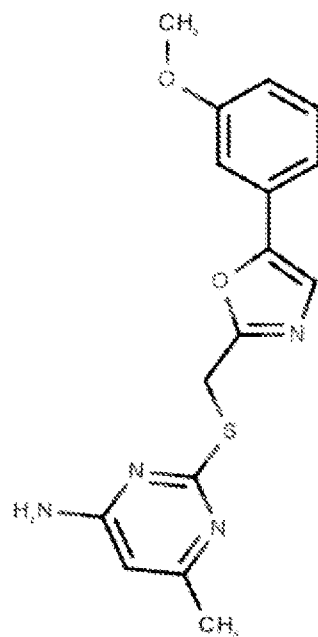
CE50 nM: 25,11886432 , - p(CE50,M): 7,6
% Actividad: 29



Z1263951047

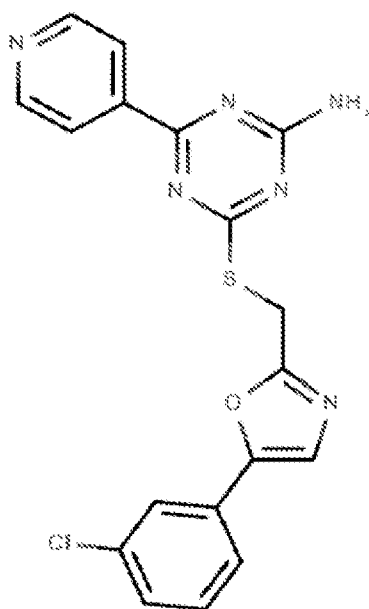
CE50 nM: 25,11886432 , - p(CE50,M): 7,6
% Actividad: 50

Fig. 1 (continuación)



Z1263951043

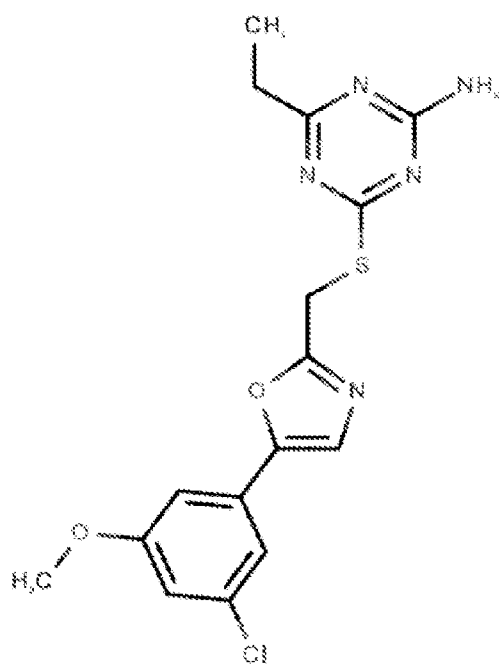
CE50 nM: 25,11886432 , - p(CE50,M):7,6
% Actividad: 37



Z3400108341

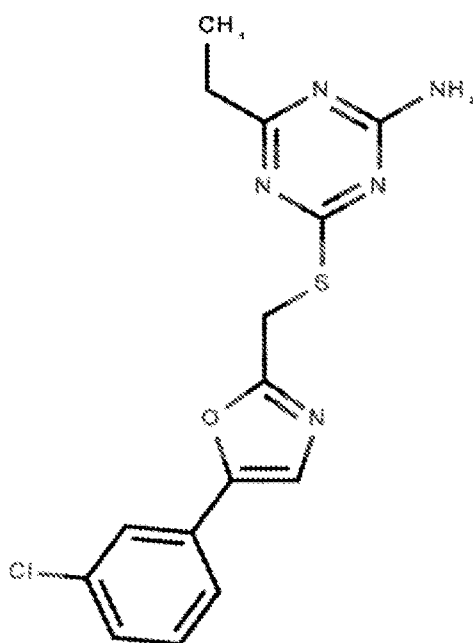
CE50 nM: 25,11886432 , - p(CE50,M):7,6
% Actividad: 35

Fig. 1 (continuación)



Z3465744387

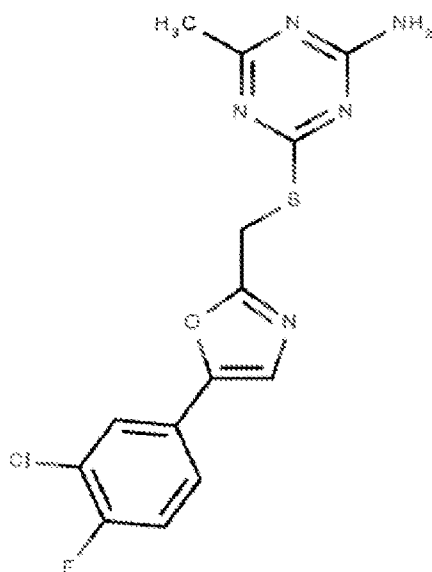
CE50 nM: 25,11886432 , - p(CE50,M):7,6
% Actividad: 38



Z1558775684

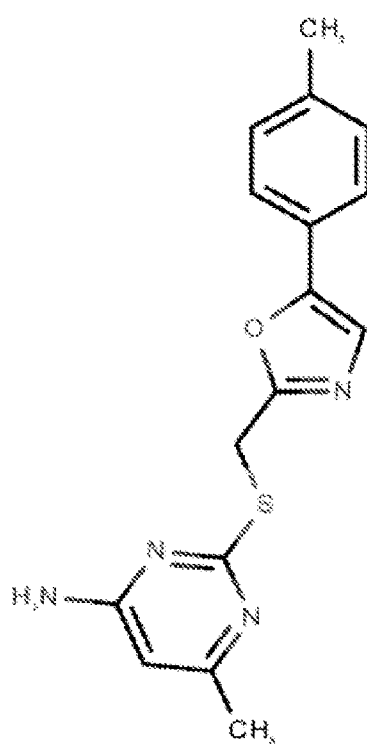
CE50 nM: 31,6227766 , - p(CE50,M):7,5
% Actividad: 36

Fig. 1 (continuación)



Z3379835076

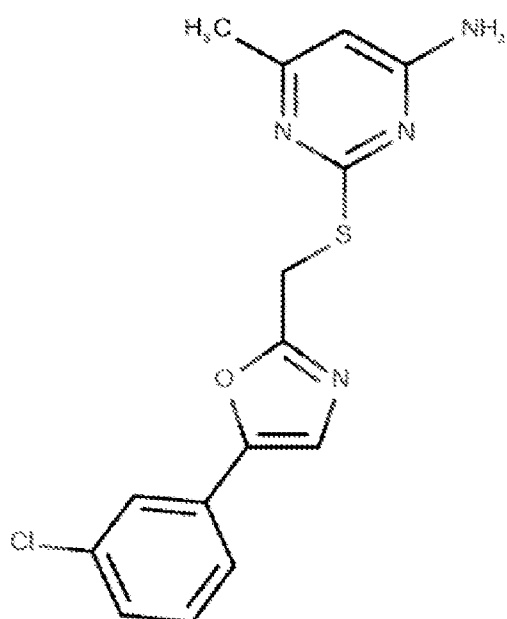
CE50 nM: 31,6227766 , - p(CE50,M):7,5
% Actividad: 34



Z1272945752

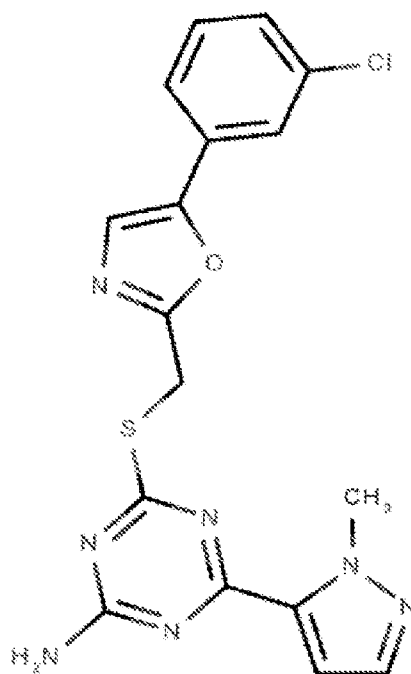
CE50 nM: 31,6227766 , - p(CE50,M):7,5
% Actividad: 36

Fig. 1 (continuación)



Z74373346

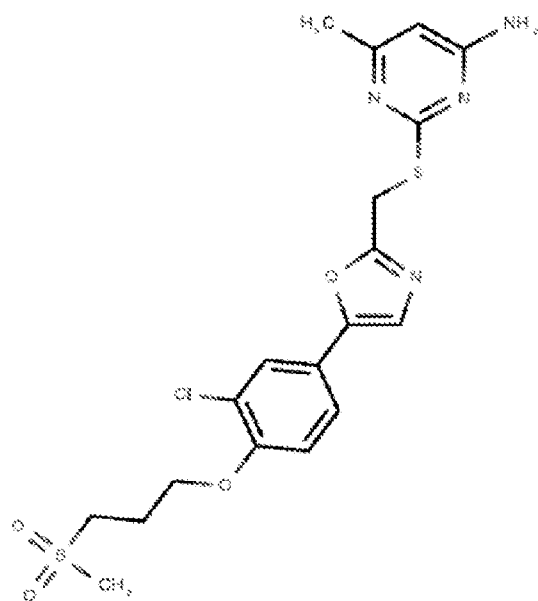
CE50 nM: 31,6227766 , - p(CE50,M): 7,5
% Actividad: 36



Z3400108335

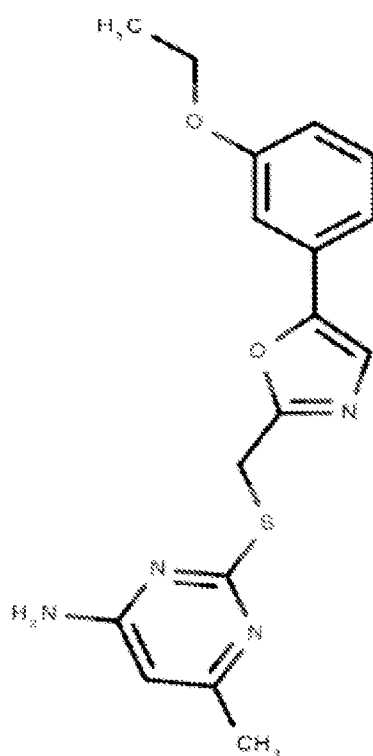
CE50 nM: 31,6227766 , - p(CE50,M): 7,5
% Actividad: 37

Fig. 1 (continuación)



Z3485538331

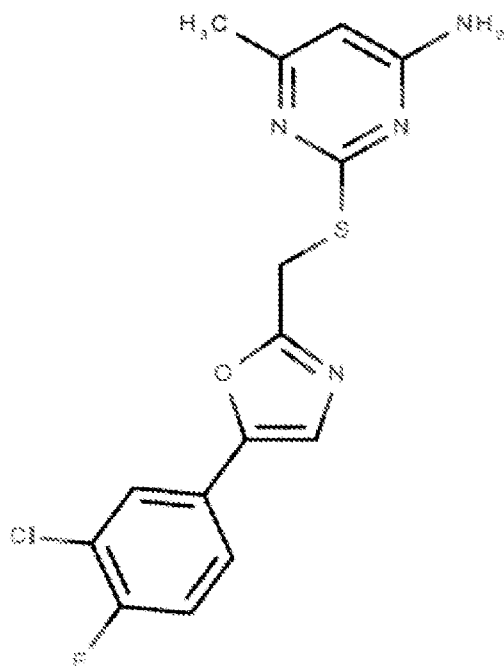
CE50 nM: 31,6227766 , - p(CE50,M): 7,5
% Actividad: 3



Z3379835080

CE50 nM: 39,81071706 , - p(CE50,M): 7,4
% Actividad: 28

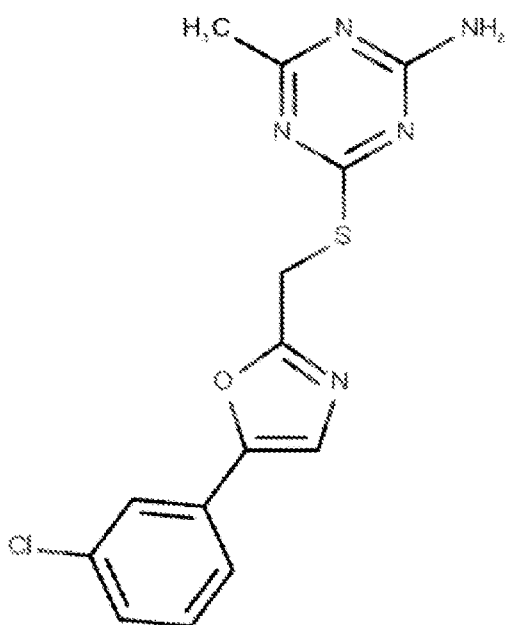
Fig. 1 (continuación)



Z3331727639

CE50 nM: 9,81071706 , - p(CE50,M): 7,4

% Actividad: 31

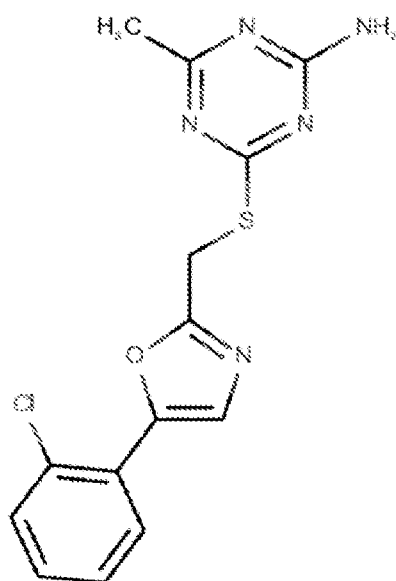


Z3352693152

CE50 nM: 39,81071706 , - p(CE50,M): 7,4

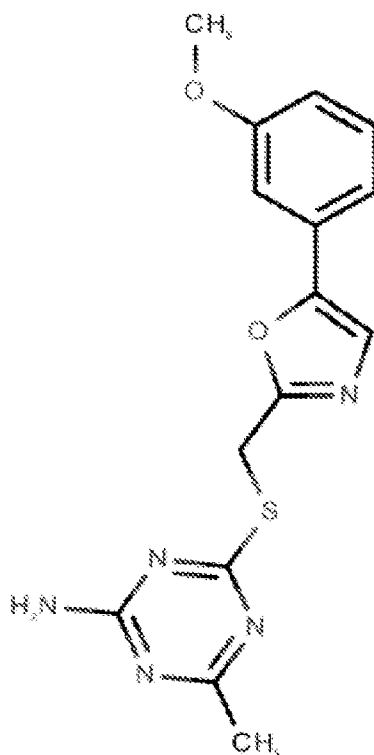
% Actividad: 40

Fig. 1 (continuación)



Z3304784609

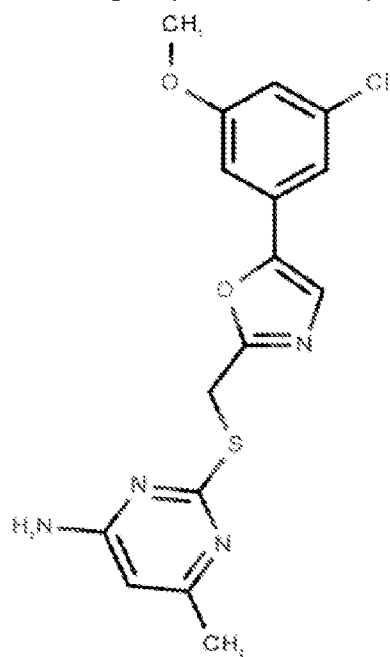
CE50 nM: 39,81071706, - p(CE50,M): 7,4
% Actividad: 37



Z3304784620

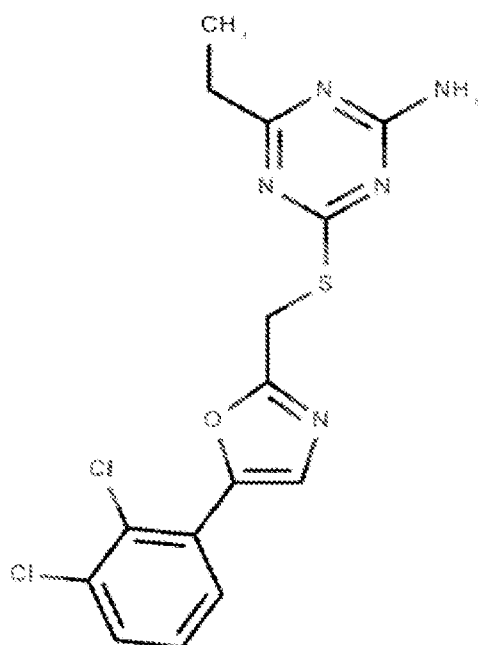
CE50 nM: 39,81071706, - p(CE50,M): 7,4
% Actividad: 36

Fig. 1 (continuación)



Z3465744383

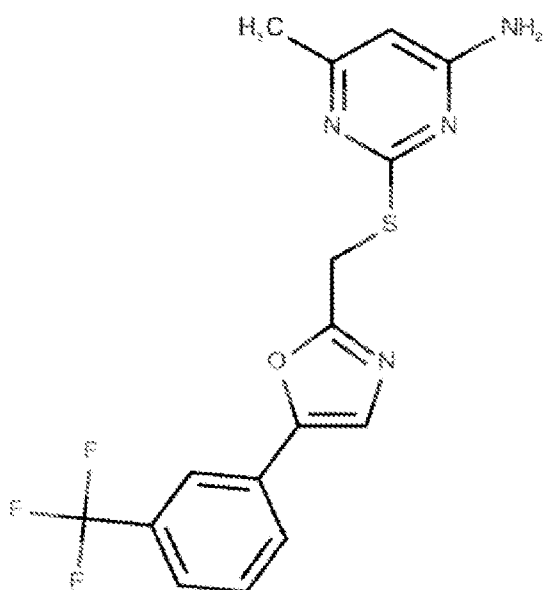
CE50 nM: 39,81071706 , - p(CE50,M):7,4
% Actividad:33



Z3397119002

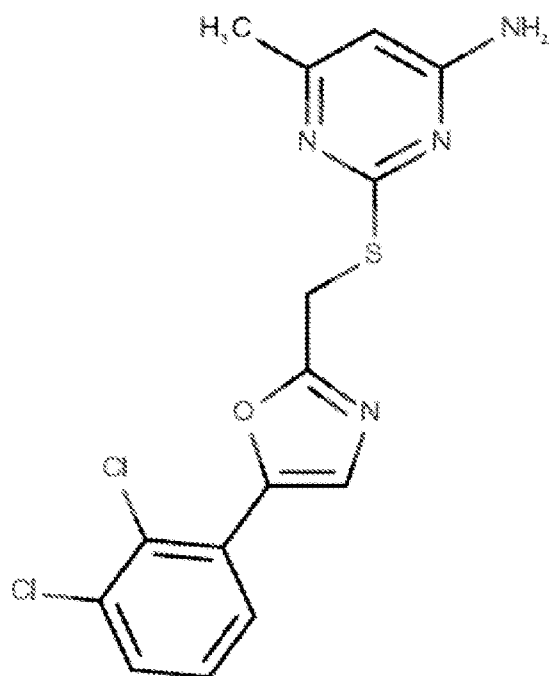
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M):7,3
% Actividad:35

Fig. 1 (continuación)



Z3325085937

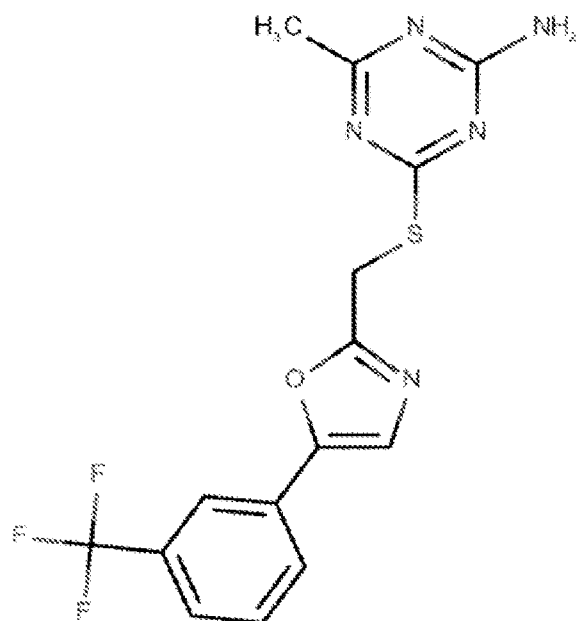
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M): 7,3
% Actividad: 36



Z3331727663

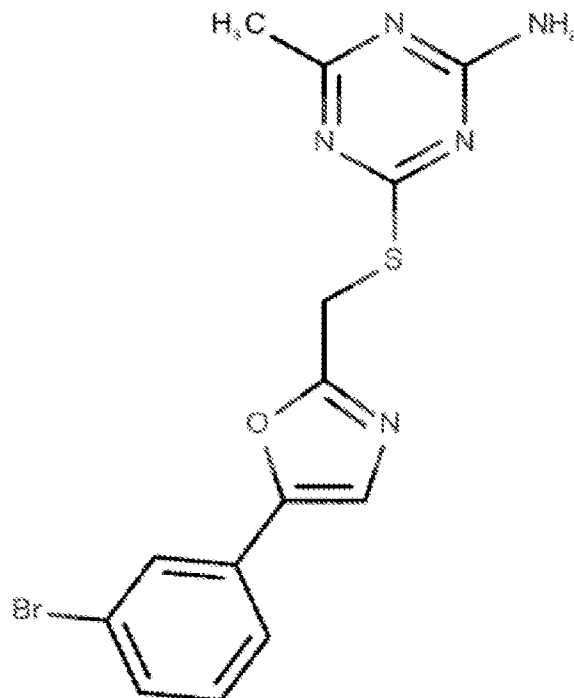
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M): 7,3
% Actividad: 37

Fig. 1 (continuación)



Z3352693156

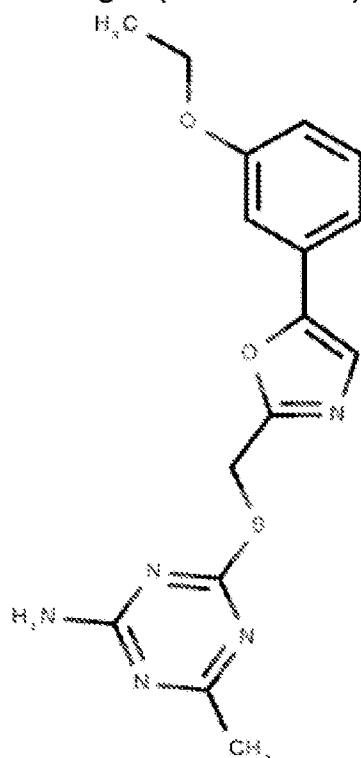
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M):7,3
% Actividad: 43



Z3352693154

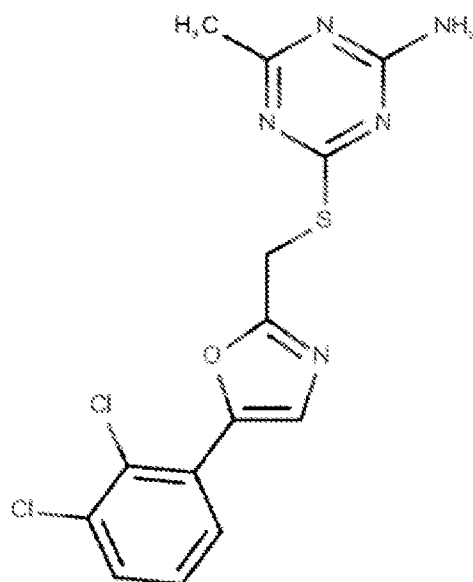
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M):7,3
% Actividad: 37

Fig. 1 (continuación)



Z3379835077

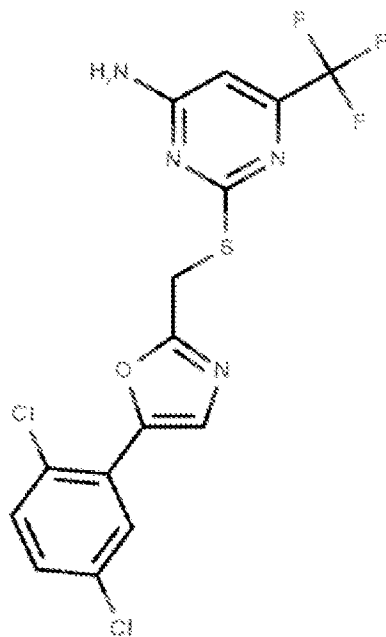
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M):7,3
% Actividad: 34



Z3352693149

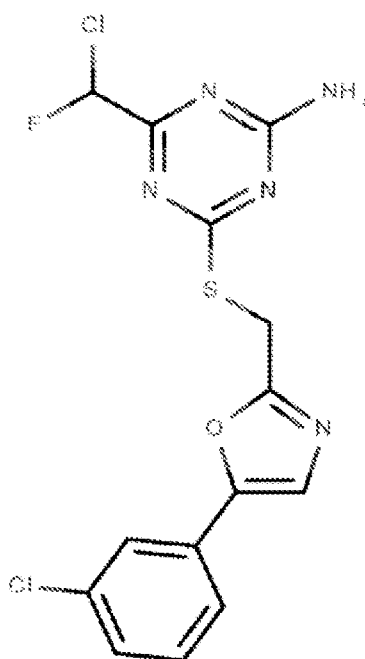
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M):7,3
% Actividad: 34

Fig. 1 (continuación)



Z3331727680

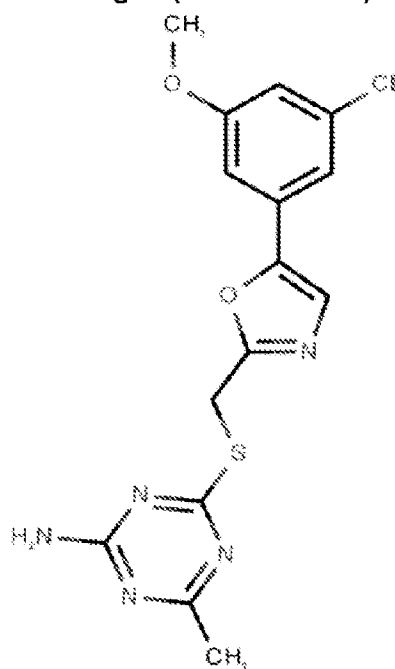
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M): 7,3
% Actividad: 35



Z3400108326

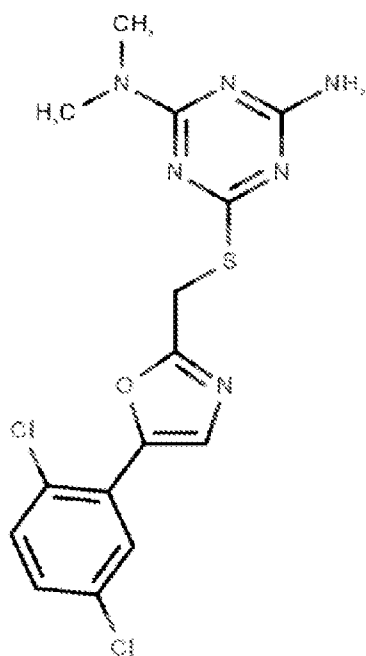
CE50 nM: 50,11872336 , - p(CE50,M): 7,3
% Actividad: 38

Fig. 1 (continuación)



Z3465744380

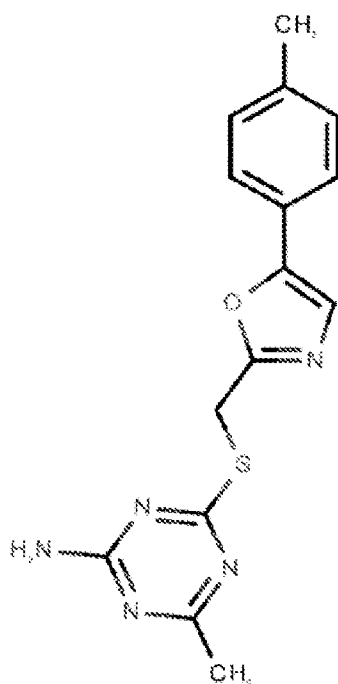
CE50 nM: 50,11872336, - p(CE50,M): 7,3
% Actividad: 38



Z3485538342

CE50 nM: 50,11872336, - p(CE50,M): 7,3
% Actividad: 40

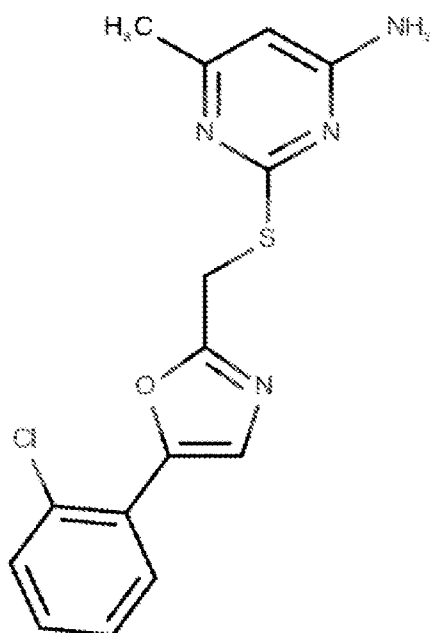
Fig. 1 (continuación)



Z3304784612

CE50 nM: 63,09573445 , - p(CE50,M): 7,2

% Actividad: 44

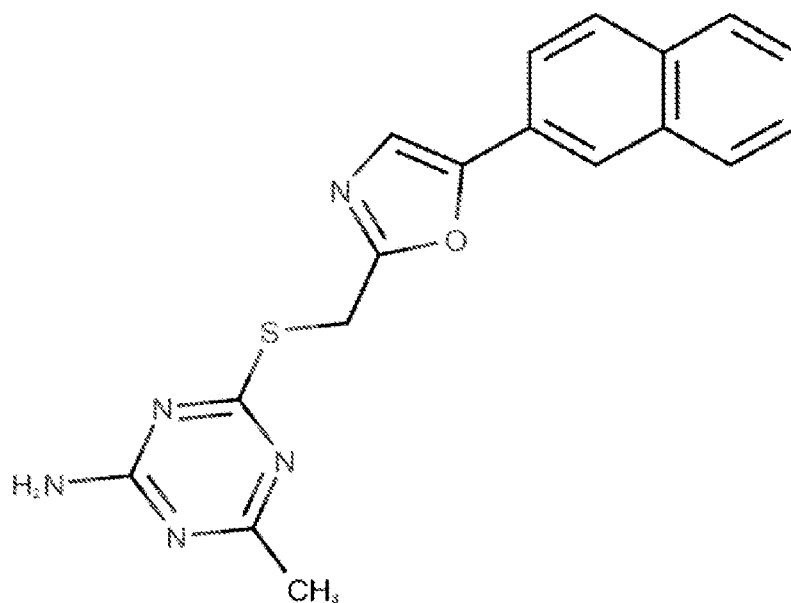


Z1263951032

CE50 nM: 63,09573445 , - p(CE50,M): 7,2

% Actividad: 35

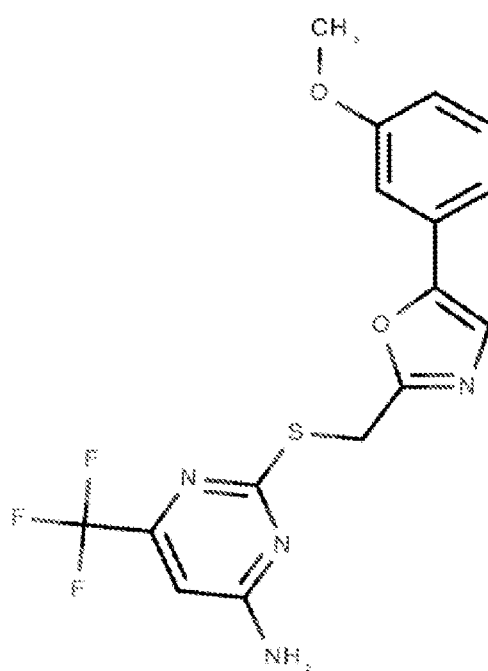
Fig. 1 (continuación)



Z3379835078

CE50 nM: 63,09573445 , - p(CE50,M):7,2

% Actividad: 34

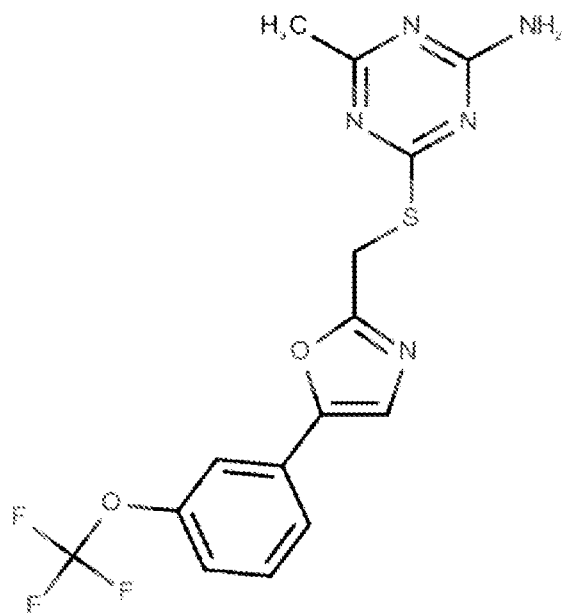


Z3302950784

CE50 nM: 63,09573445 , - p(CE50,M): 7,2

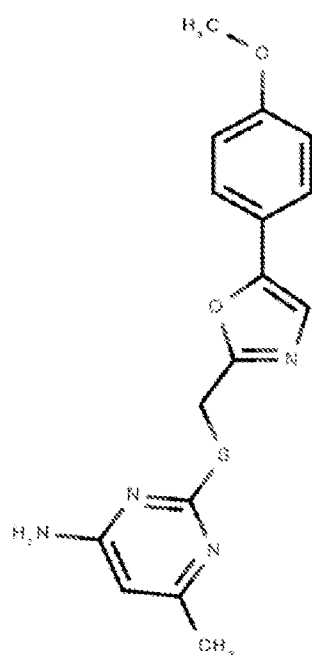
% Actividad: 39

Fig. 1 (continuación)



Z3397119006

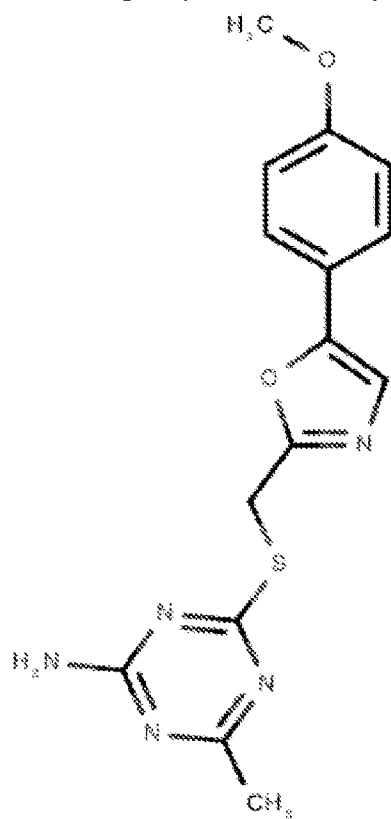
CE50 nM: 63,09573445 , - p(CE50,M):7,2
% Actividad: 38



Z855791334

CE50 nM: 79,43282347 , - p(CE50,M):7,1
% Actividad: 30

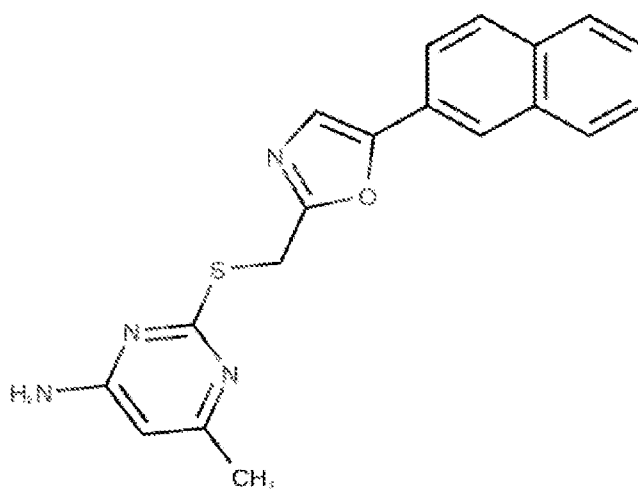
Fig. 1 (continuación)



Z3271681130

CE50 nM: 79,43282347 , - p(CE50,M): 7,1

% Actividad: 35

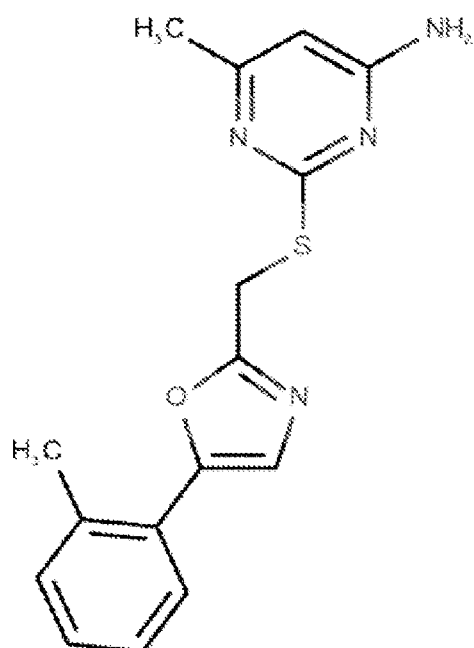


Z3379835074

CE50 nM: 79,43282347 , - p(CE50,M): 7,1

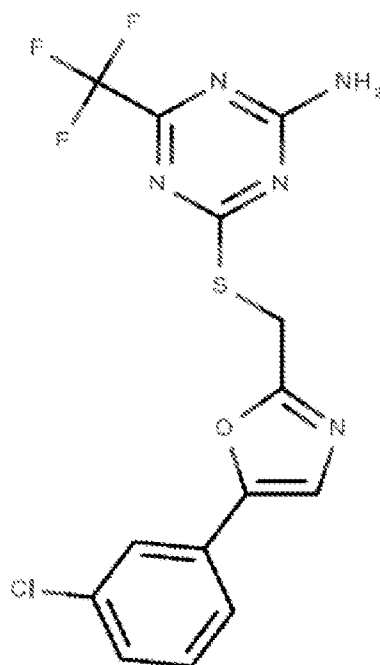
% Actividad: 25

Fig. 1 (continuación)



Z1263951049

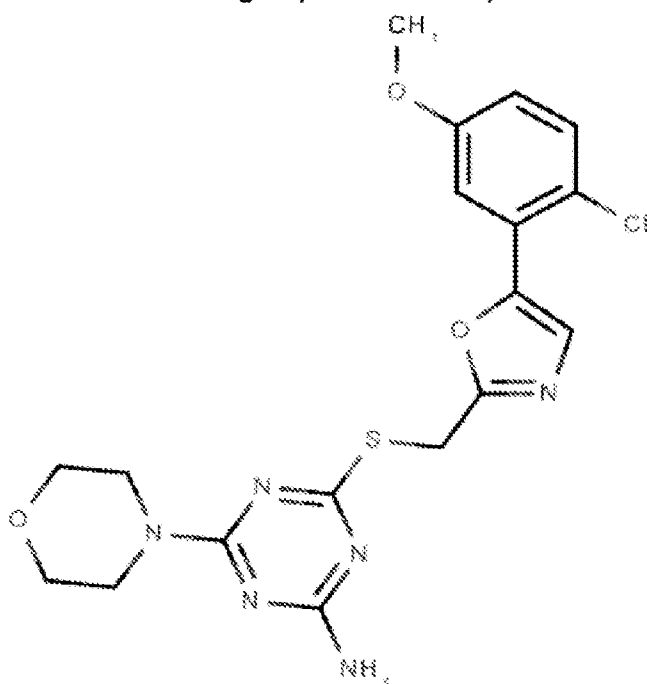
CE50 nM: 79,43282347 , - p(CE50,M): 7,1
% Actividad: 35



Z3400108327

CE50 nM: 79,43282347 , - p(CE50,M): 7,1
% Actividad: 35

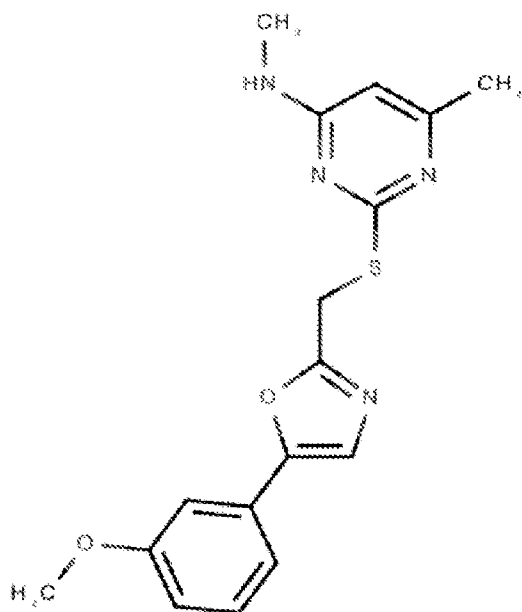
Fig. 1 (continuación)



Z3485538336

CE50 nM: 79,43282347 , - p(CE50,M): 7,1

% Actividad: 40

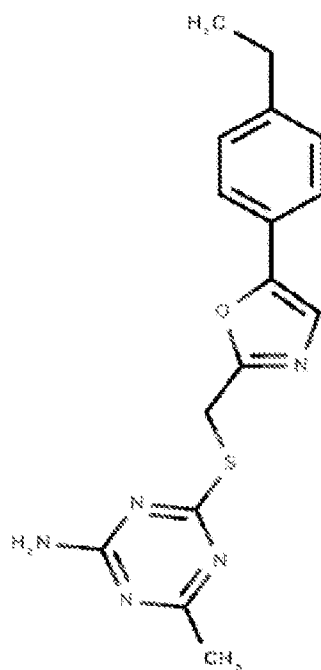


Z3375851526

CE50 nM: 100 , - p(CE50,M):7

% Actividad: 20

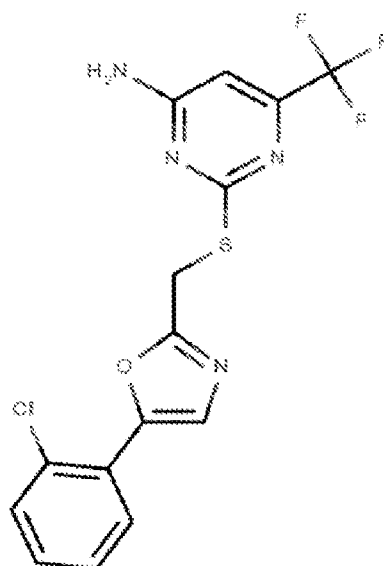
Fig. 1 (continuación)



Z3379835075

CE50 nM: 100 , - p(CE50,M):7

% Actividad: 41

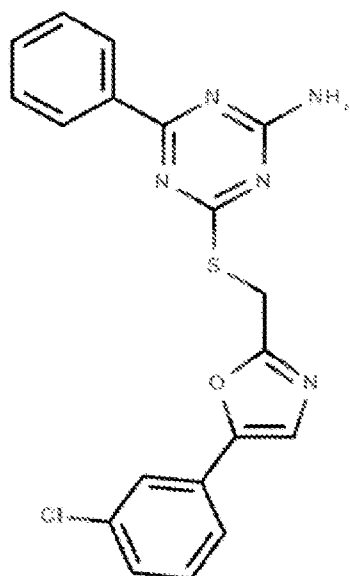


Z3302950786

CE50 nM: 100 , - p(CE50,M):7

% Actividad: 33

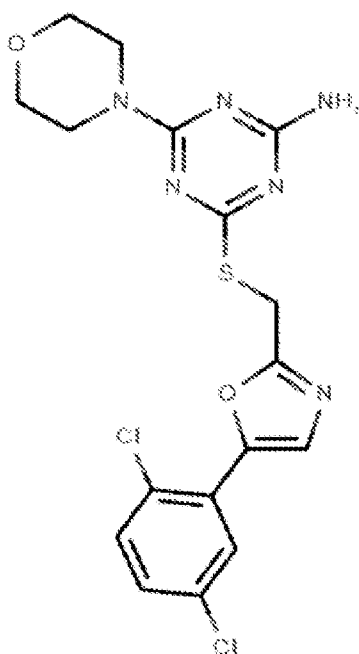
Fig. 1 (continuación)



Z3397119009

CE50 nM: 100 , - p(CE50,M):7

% Actividad: 5

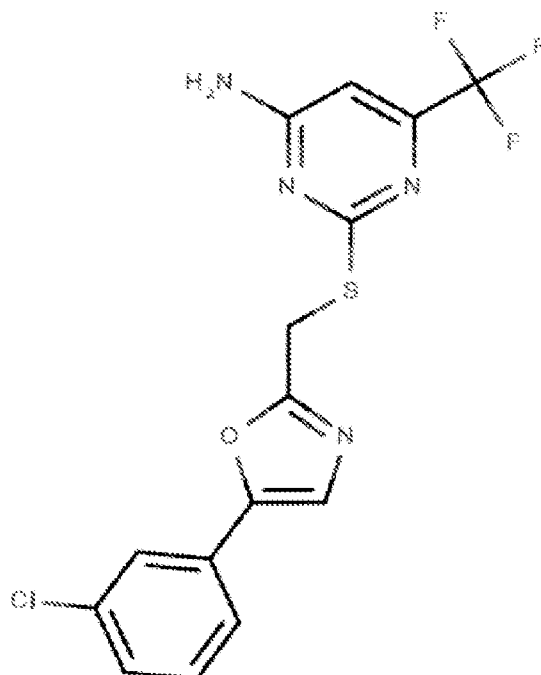


Z3485538340

CE50 nM: 100 , - p(CE50,M):7

% Actividad: 20

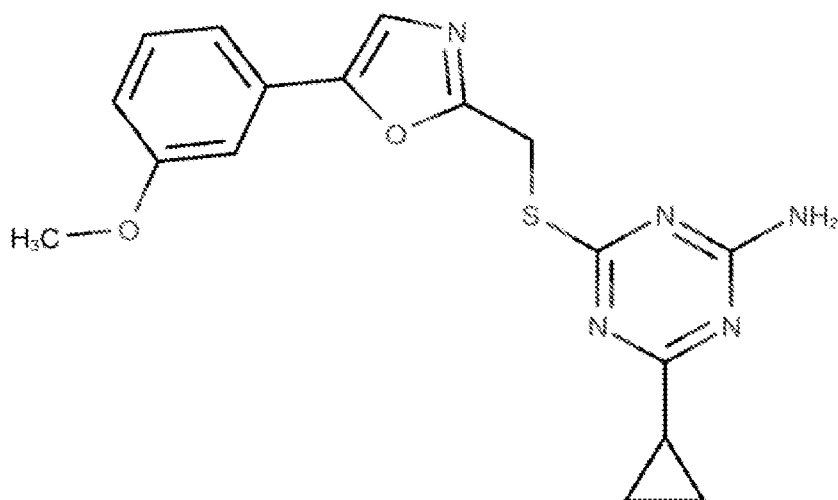
Fig. 1 (continuación)



Z3302950790

CE50 nM: 125,8925412 , - p(CE50,M): 6,9

% Actividad: 36

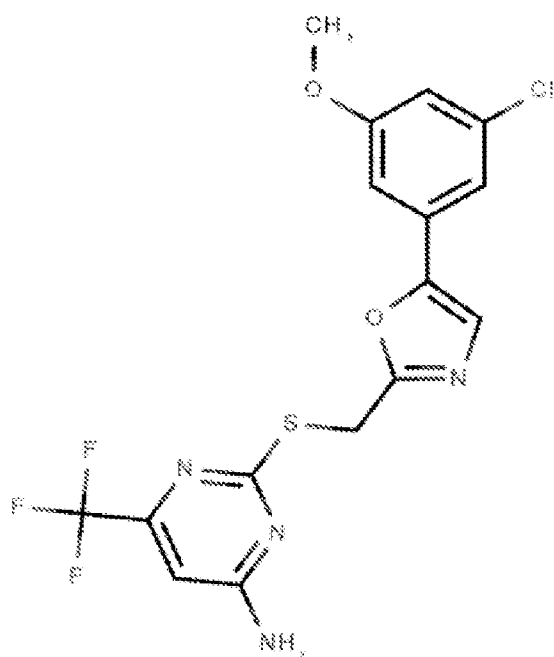


Z3399992230

CE50 nM: 125,8925412 , - p(CE50,M): 6,9

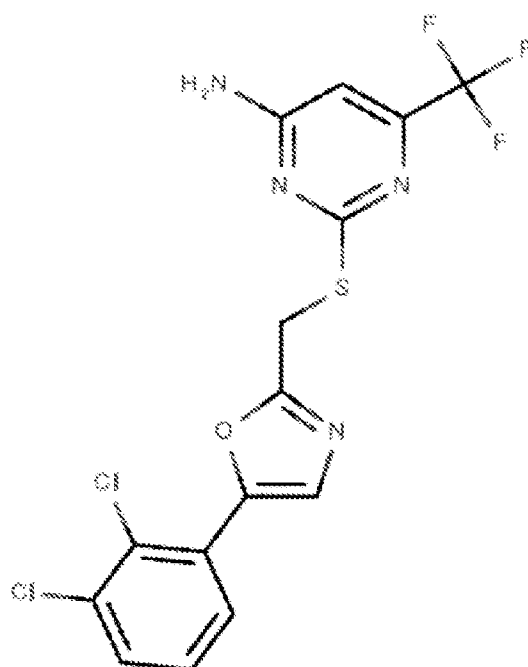
% Actividad: 37

Fig. 1 (continuación)



Z3465744385

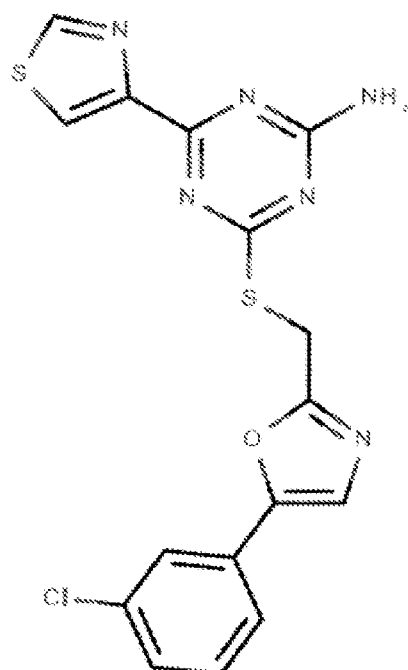
CE50 nM: 125,8925412 , - p(CE50,M): 6,9
% Actividad: 30



Z3331727652

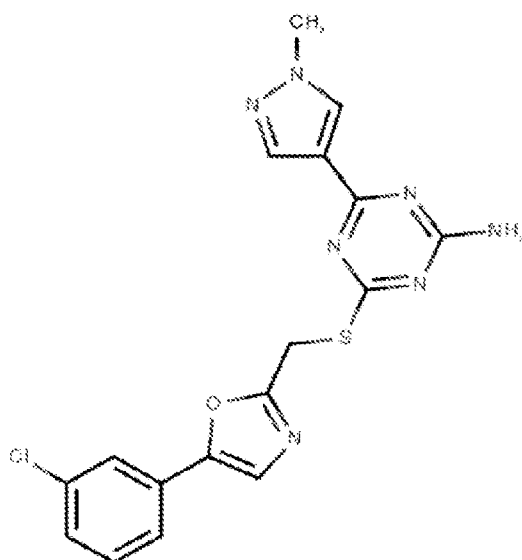
CE50 nM: 158,4893192 , - p(CE50,M): 6,8
% Actividad: 35

Fig. 1 (continuación)



Z3400108333

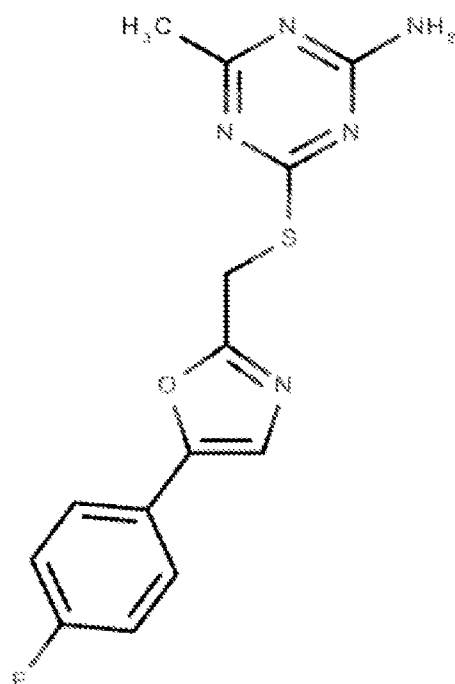
CE50 nM: 158,4893192 , - p(CE50,M):6,8
% Actividad: 32



Z3400108334

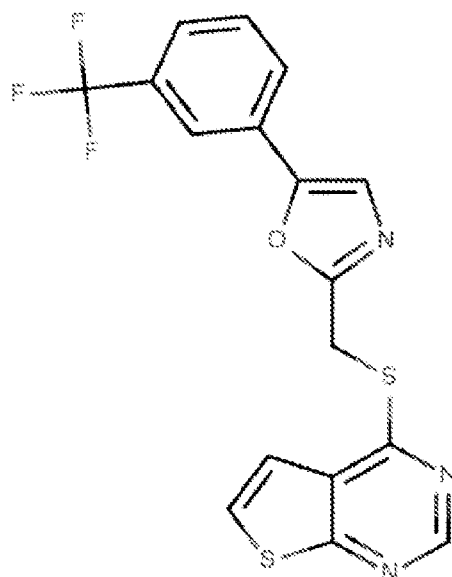
CE50 nM: 158,4893192 , - p(CE50,M):6,8
% Actividad: 37

Fig. 1 (continuación)



Z3304784617

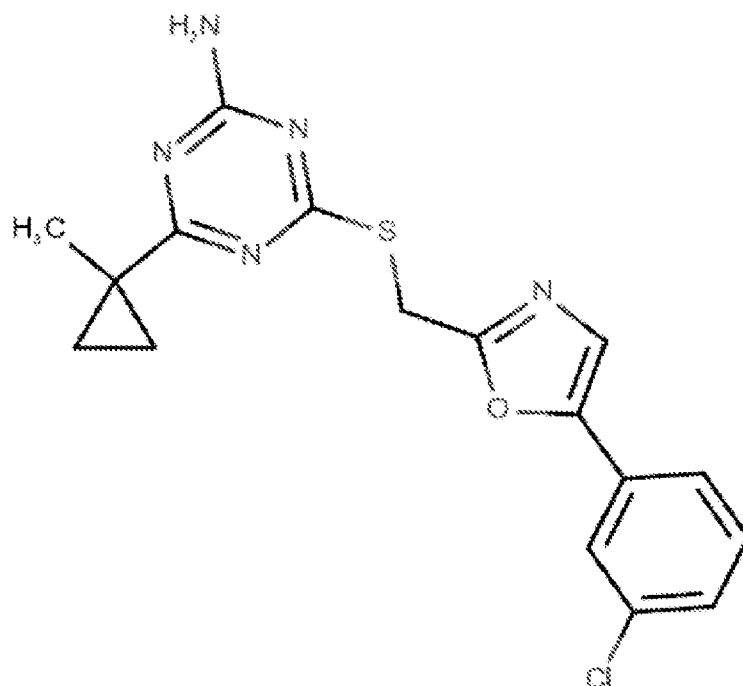
CE50 nM: 199,5262315 , - p(CE50,M): 6,7
% Actividad: 40



Z3325085938

CE50 nM: 199,5262315 , - p(CE50,M): 6,7
% Actividad: 24

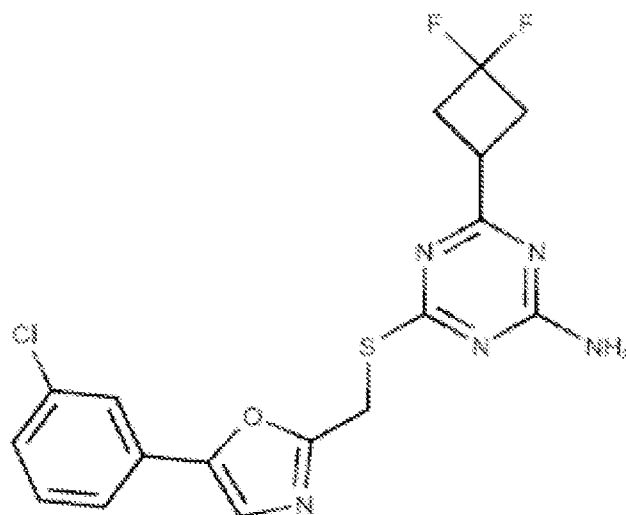
Fig. 1 (continuación)



Z3400108300

CE50 nM: 199,5262315 , - p(CE50,M):6,7

% Actividad: 28

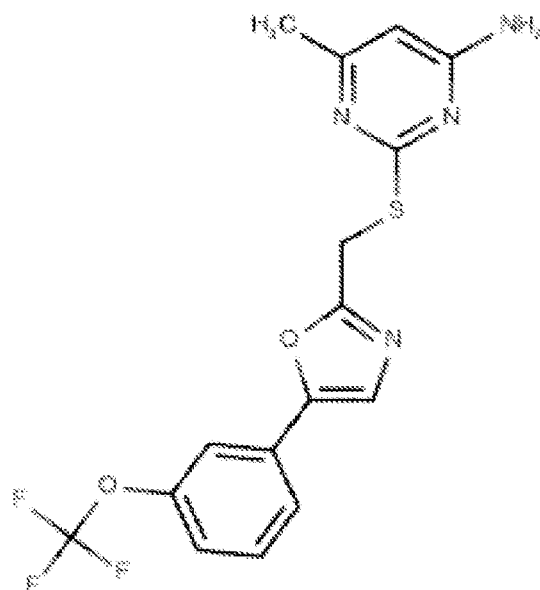


Z3400108303

CE50 nM: 199,5262315 , - p(CE50,M):6,7

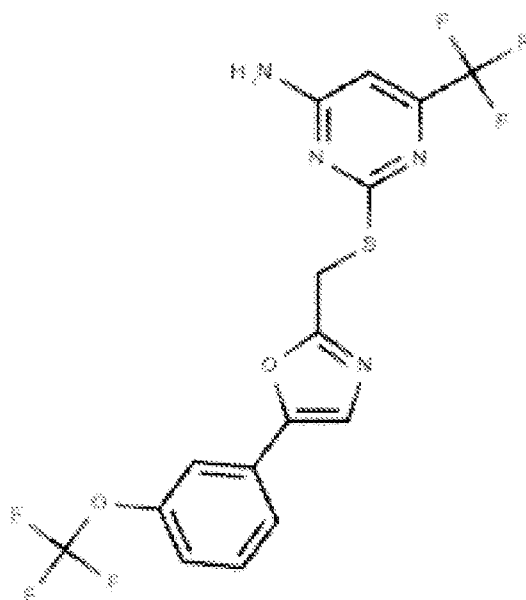
% Actividad: 37

Fig. 1 (continuación)



Z3397119005

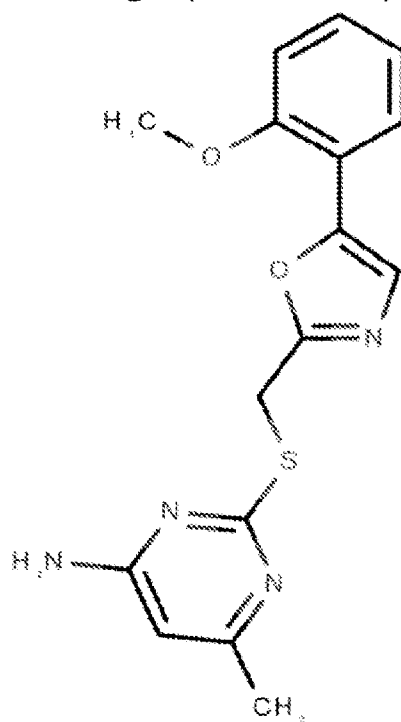
CE50 nM: 199,5262315 , - p(CE50,M):6,7
% Actividad: 35



Z3465744366

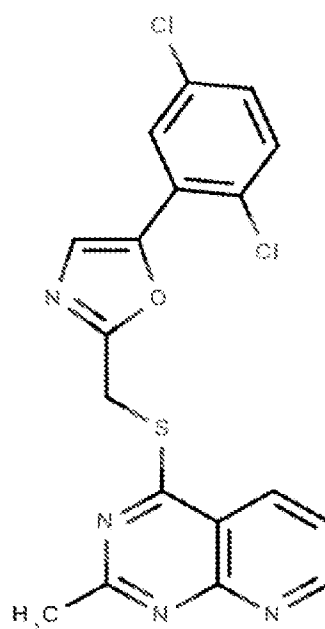
CE50 nM: 199,5262315 , - p(CE50,M):6,7
% Actividad: 21

Fig. 1 (continuación)



Z1272945742

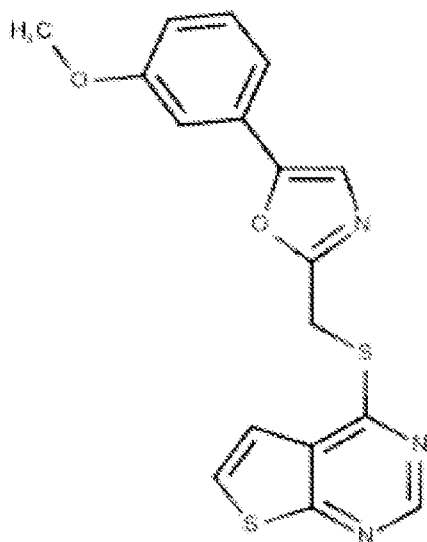
CE50 nM: 251,1886432 , - p(CE50,M):6,6
% Actividad: 30



Z3352693410

CE50 nM: 251,1886432 , - p(CE50,M):6,6
% Actividad: 21

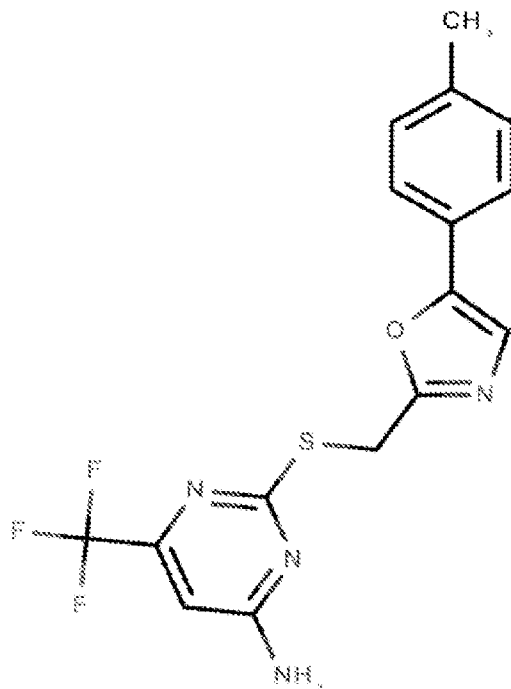
Fig. 1 (continuación)



Z1263936589

CE50 nM: 251,1886432 , - p(CE50,M): 6,6

% Actividad: 33

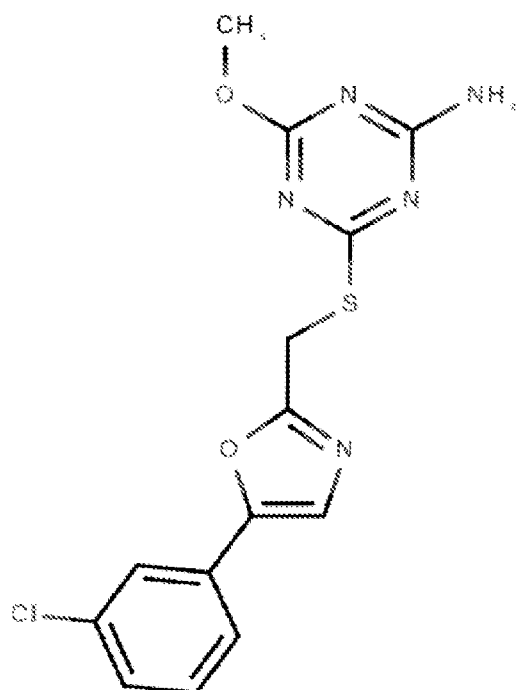


Z3302950788

CE50 nM: 251,1886432 , - p(CE50,M): 6,6

% Actividad: 45

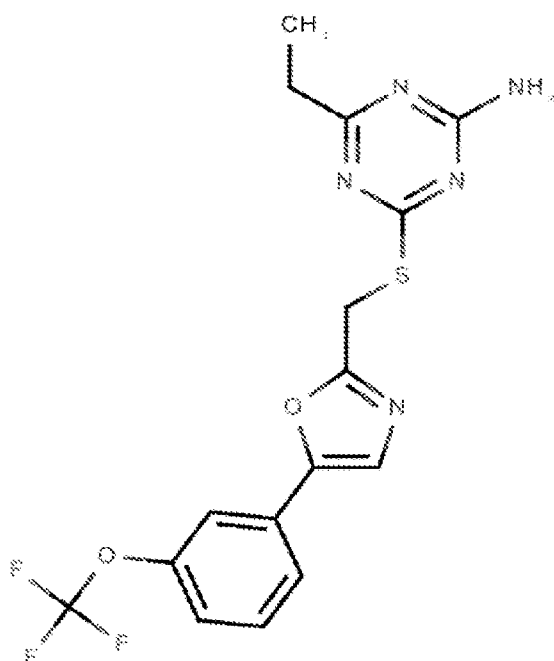
Fig. 1 (continuación)



Z3400108307

CE50 nM: 251,1886432 , - p(CE50,M):6,6

% Actividad: 33

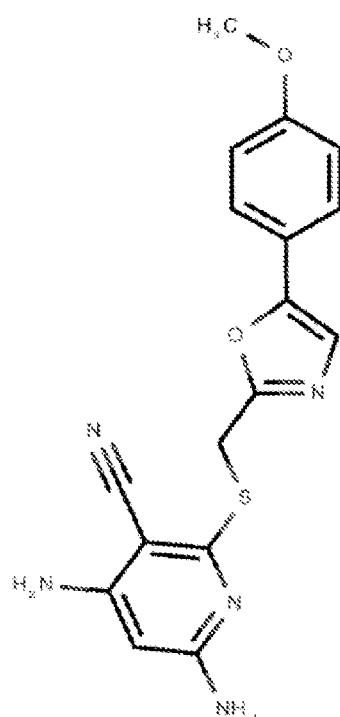


Z3446839939

CE50 nM: 251,1886432 , - p(CE50,M):6,6

% Actividad: 59

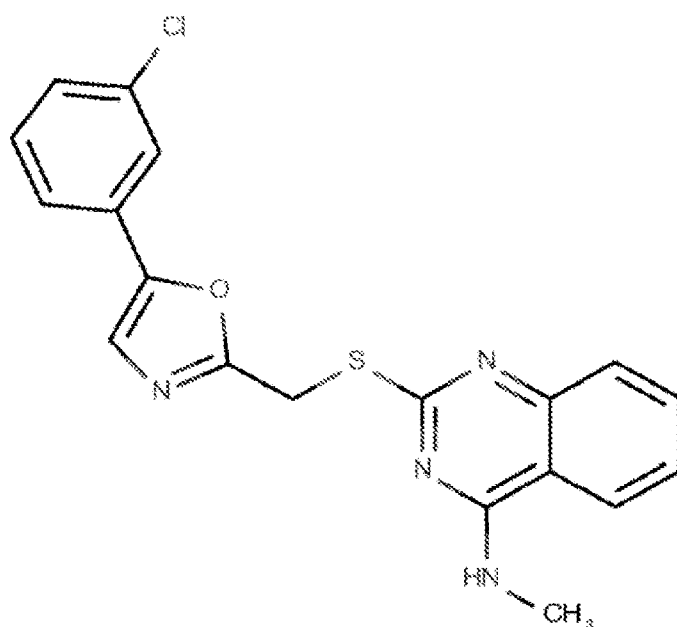
Fig. 1 (continuación)



Z855791540

CE50 nM: 316,227766 , - p(CE50,M):6,5

% Actividad: 43

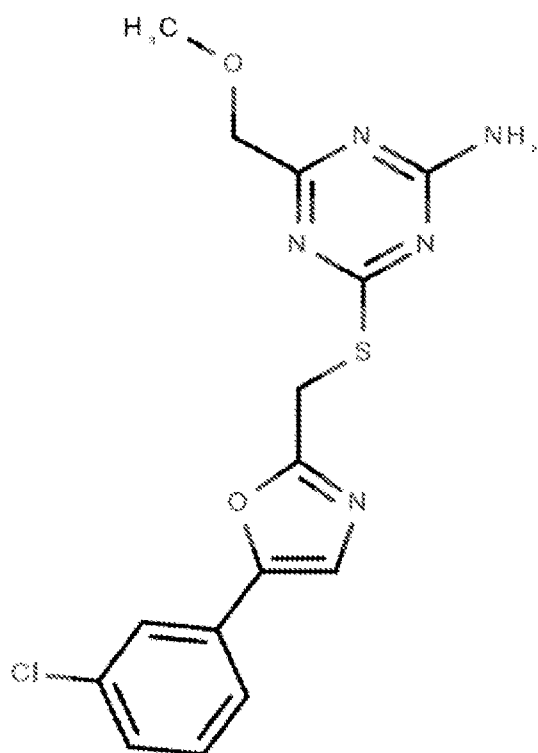


Z71175677

CE50 nM: 316,227766 , - p(CE50,M):6,5

% Actividad: 26

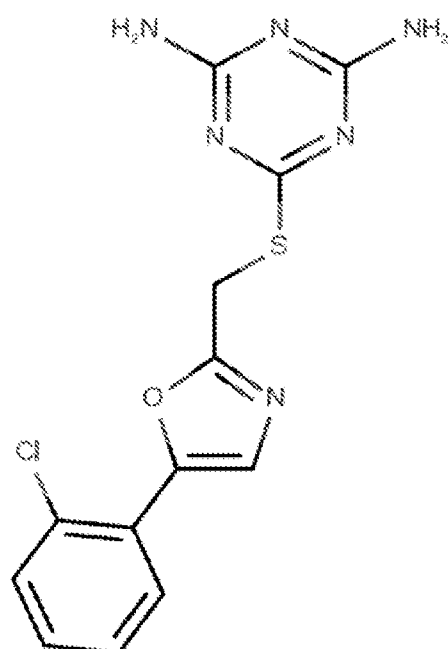
Fig. 1 (continuación)



Z3400108304

CE50 nM: 316,227766 , - p(CE50,M): 6,5

% Actividad: 29

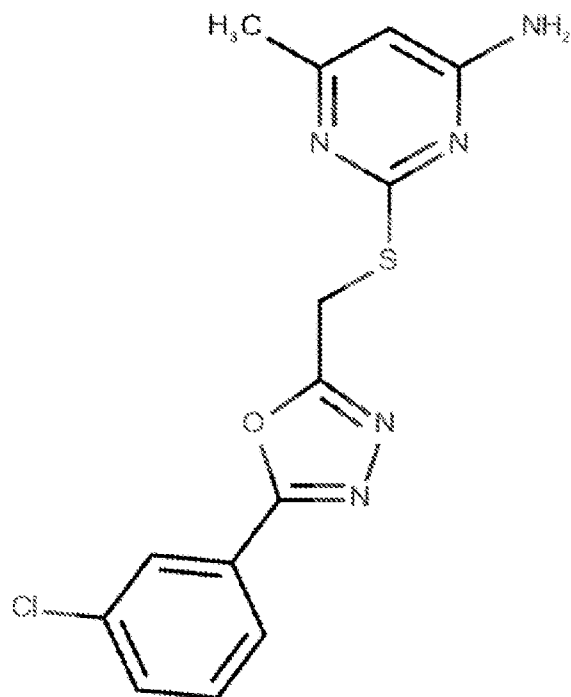


Z1263928611

CE50 nM: 398,1071706 , - p(CE50,M): 6,4

% Actividad: 25

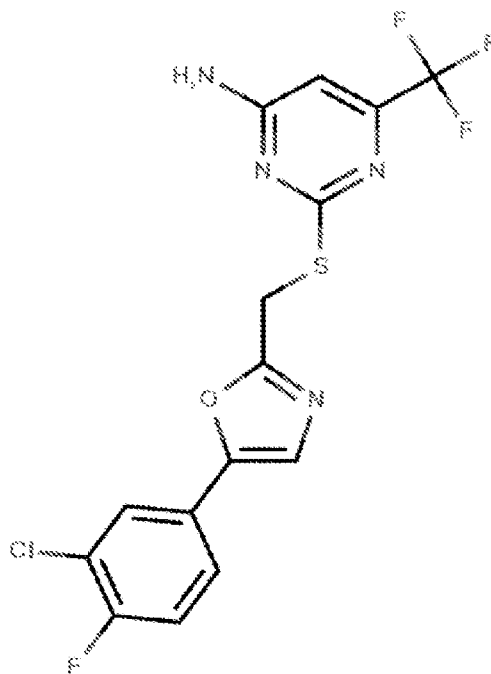
Fig. 1 (continuación)



Z1143973826

CE50 nM: 398,1071706 , - p(CE50,M): 6,4

% Actividad: 11

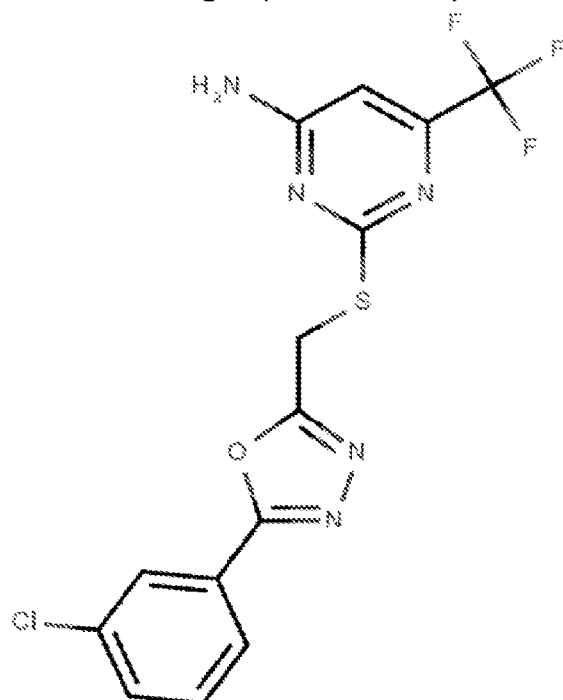


Z3331727625

CE50 nM: 398,1071706 , - p(CE50,M): 6,4

% Actividad: 41

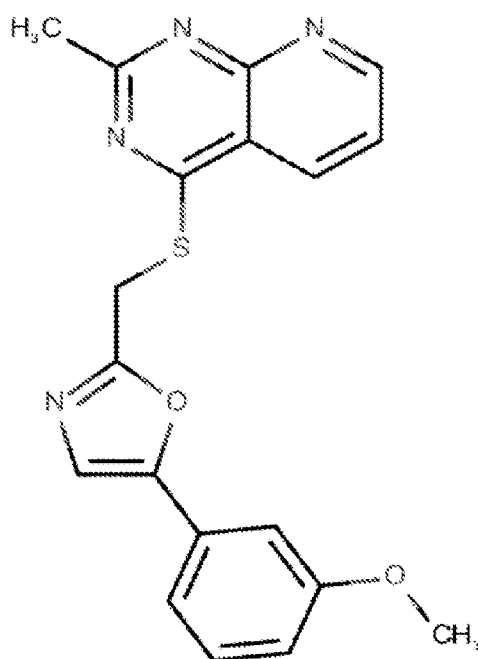
Fig. 1 (continuación)



Z3331727576

CE50 nM: 398,1071706 , - p(CE50,M):6,4

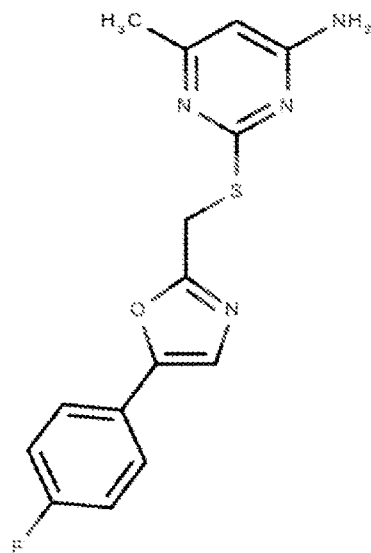
% Actividad: 5



Z3304784622

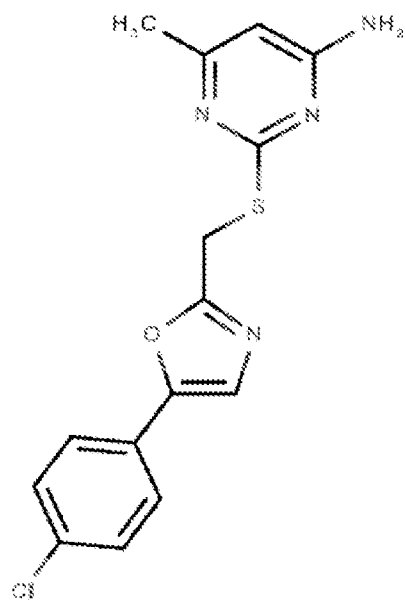
CE50 nM: 398,1071706 , - p(CE50,M): 6,4 % Actividad: 47

Fig. 2



Z92291581

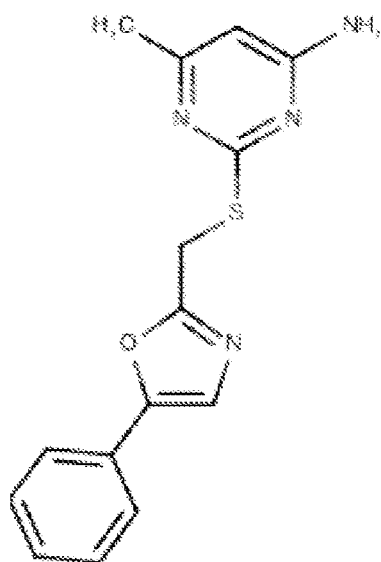
CE50 nM: 158,4893192 , - p(CE50,M): 6,8
% Actividad: 30



Z74373790

CE50 nM: 158,4893192 , - p(CE50,M): 6,8
% Actividad: 30

Fig. 2 (continuación)

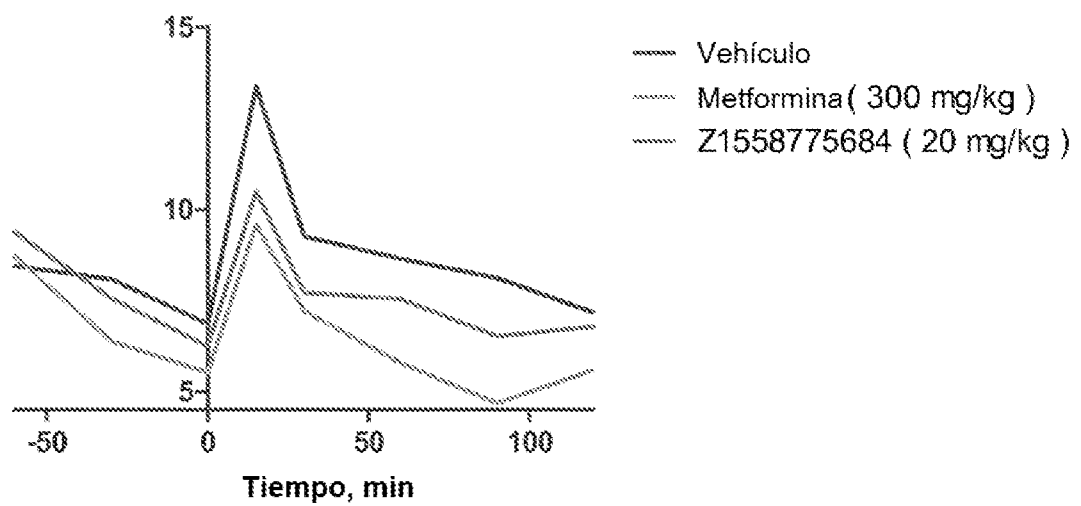


Z74373573

CE50 nM: 251,1886432 , - p(CE50,M): 6,6
% Actividad: 26

Fig. 3

Vehículo, Metformina, Z1558775684



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- ZAHANICH *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, vol. 25, 16 [0007]
- 10 • Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use Wiley-VCH/VHCA20020000 [0036]
- Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Co [0062]
- COVINGTON *et al.* Biochem. Soc. Trans., 2006, vol. 34, 5770-773 [0266]
- ANG *et al.* The FASEB Journal., 2017, vol. 32, [0266]
- DAVENPORT *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G protein-coupled receptor
- 15 list: recommendations for new pairings with cognate ligands. Pharmacol. Rev., 2013, vol. 65, 3967-86 [0266]
- STODDART *et al.* International Union of Pharmacology. LXXI. Free fatty acid receptors FFA1, -2, and -3: pharmacology and pathophysiological functions. Pharmacol. Rev., 2008, vol. 60, 4405-17 [0266]
- BRISCOE *et al.* J Biol Chem, 2003, vol. 278, 11303-11311 [0266]
- ITOH *et al.* Nature, 2003, vol. 422, 173-176 [0266]
- 20 • KOTARSKY *et al.* Biochem Biophys Res Commun, 2003, vol. 301, 406-410 [0266]
- HIRASAWA *et al.* Nat Med, 2005, vol. 11, 90-94 [0266]
- ICHIMURA *et al.* Nature, 2012, vol. 483, 7389350-354 [0266]
- OH *et al.* Cell, 2010, vol. 142, 5687-98 [0266]
- BROWN *et al.* J Biol Chem, 2003, vol. 278, 11312-11319 [0266]
- 25 • LE POUL *et al.* J Biol Chem, 2003, vol. 278, 25481-25489 [0266]
- NILSSON *et al.* Biochem Biophys Res Commun, 2003, vol. 303, 1047-1052 [0266]
- SRIVASTAVA *et al.* Nature, 2014, vol. 513, 7516124-127 [0266]
- BURANT *et al.* Lancet, 2012, vol. 379, 1403-1411 [0266]
- HOUZE *et al.* Bioorg Med Chem Lett, 2012, vol. 22, 1267-1270 [0266]
- 30 • BRISCOE *et al.* British Journal of Pharmacology, 2006, vol. 148, 619-628 [0266]
- HARA *et al.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2009, vol. 380, 247-255 [0266]
- SUN *et al.* Mol Pharmacol, 2010, vol. 78, 804-810 [0266]
- MARTIN *et al.* J Lipid Res, 2012, vol. 53, 2256-2265 [0266]
- SHIMPUKADE *et al.* J Med Chem, 2012, vol. 55, 4511-4515 [0266]
- 35 • HOUZE *et al.* Bioorg Med Chem Lett, 2012, vol. 22, 21267-70 [0266]