



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-030191- -00000-0000

Fecha: 2012-02-21 14:43:04
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 122

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO DERIVADO DE AMIDA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 271/06

71. SOLICITANTE Daiichi Sankyo Company, Limited.

DOMICILIO Chuo-ku, Tokyo, Japón

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: Daiichi Sankyo Company,
Limited.

Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón.

Nacionalidad o domicilio: Chuo-ku, Tokyo,
Japón.

Lugar de Constitución: Japón.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/063149 Fecha 04 de agosto de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/016469 A1 Fecha 10 de febrero de 2011

6 TITULO (54) DERIVADO DE AMIDA.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 271/06

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

05 de agosto de 2009

(31) Número de Solicitud

2009-182720

9 Comprobante de pago No. 12-16128 // 12-12466 // 11- 109672

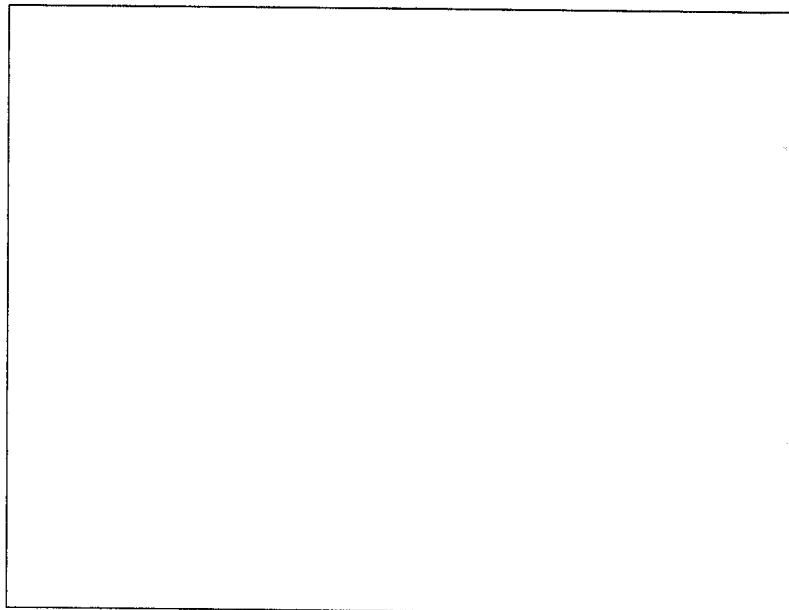
Fecha 16 de febrero de 2012 // 07 de febrero de 2012 // 09 de noviembre de 2011.

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

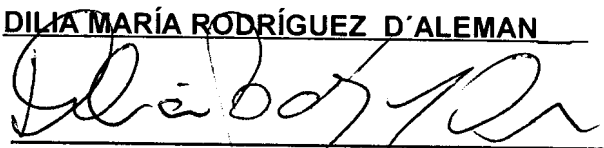
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

1.) **YAMANOI, Shigeo**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);
2.) **NAMIKI, Hidenori**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);
3.) **KATAGIRI, Takahiro**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);
4.) **AKIU, Mayuko**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);
5.) **KAGECHIKA, Katsuji**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);
6.) **HONDA, Takeshi**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);
7.) **MATSUMOTO, Koji**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón);
8.) **NAKASHIMA, Ryutaro**
(c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón).

. 000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0016128

Bogotá D.C., Febrero 16 de 2012 - 16:45:42

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325095971	15/02/2012	32.700.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON:***QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-030191- -00000-0000

Fecha: 2012-02-21 14:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 16 de 2012 - 16:45:48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0012466

Bogotá D.C., Febrero 07 de 2012 - 17:06:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	450332912	07/02/2012	33.350.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	300.000.00	300.000.00
				\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-030191- -00000-0000

Fecha: 2012-02-21 14:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

000004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 7 de 2012 - 17:06:13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109672

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	91.000.00	91.000.00
				\$91.000.00

SON: **NOVENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-030191- -00000-0000

Fecha: 2012-02-21 14:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEJYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

000005

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 9 de 2011 - 16:56:21

P.1089 FP0623
CO



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Daiichi Sankyo Company, Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Japan

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseññas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en

a los días de

Firma / signature:

Name:

UNE, Tsutomu

Title: Member of the Board and
Senior Executive Officer

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

name: _____

title: _____

legal representative(s) of

Daiichi Sankyo Company, Limited

an organization existing under the laws of
Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

3-5-1, Nihonbashi Honcho

Chuo-ku, Tokyo

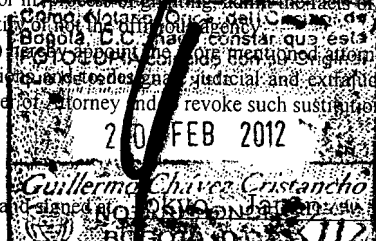
103-8426 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the agency officiosa.
- 8) I (we) hereby appoint the above mentioned attorneys with powers to receive notifications and to act as judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Bogotá, D.C. on this 31 day of March 2012

on this 31 day of March 2012



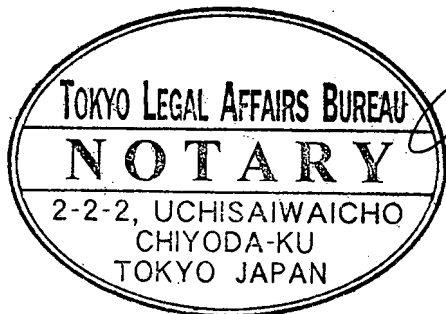
000006

NOTARIAL CERTIFICATE

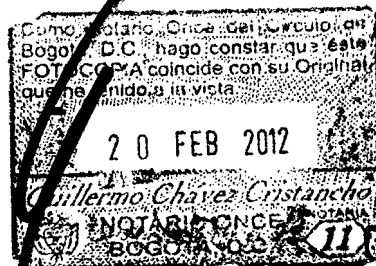
Registration No. 575

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu UNE, Member of the Board and Senior Executive Officer
of Daiichi Sankyo Company, Limited,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAR 31 2008



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



8000008

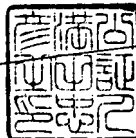
平成20年登簿第

575号

認

証

嘱託人第一三共株式会社取締役常務執行役員采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

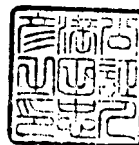


よって、これを認証する。

平成20年 3 月 31 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公証人
Notary

満田忠方
TADAHIKO MITSUDA



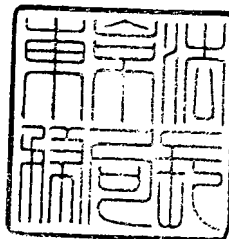
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成20年 3 月 31 日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE

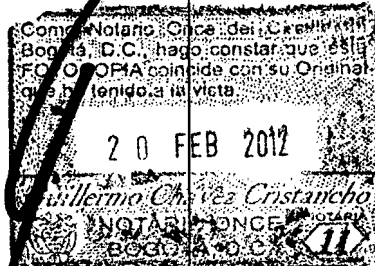
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY
Certified
5. at Tokyo
6. MAR 31 2008
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08- NO 001770
9. Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



000008

26
2-

P. 1089 N. 2

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER OTORGADO POR **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON Y EN ACTUAL CUMPLIMIENTO DE SU OBJETO SOCIAL, CON DOMICILIO EN 3-5-1 NIHONBASHI, HONCHO CHUO KU, TOKIO, 103-8426 JAPON, A LAS DOCTORAS **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ-**

OTORGADO Y FIRMADO, EN TOKIO, JPAON EL 31 DE MARZO DE 2008.

FIRMADO: UNE TSUTOMU, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA

REGISTRO NO. 575

CERTIFICADO NOTARIAL

Por medio del presente certifico que la firma colocada en el presente documento es la firma genuina y auténtica del señor **TSUTOMU UNE**, Miembro de la Junta Directiva y Director Ejecutivo de **Daiichi Sankyo Company Limited**, una sociedad constituida y organizada bajo las leyes de Japón, quien demostró su idoneidad para ejecutar el anterior poder a nombre de dicha sociedad.

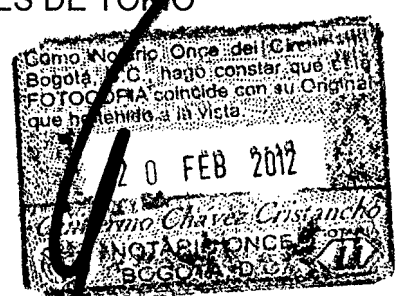
Fecha: 31 de marzo de 2008.

FIRMADO: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

ADJUNTO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

2-2-2, Uchisaiwaicho chiyoda-ku Tokio, Japón.

HAY SELLO DEL NOTARIO



Handwritten signature



000009

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 319/2008-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

- 2. HA SIDO FIRMADO POR: TADAHIKO MITSUDA
- 3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO
- 4. LLEVA EL SELLO DE: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

- 5. EN: TOKIO
- 6. EL: 31 DE MARZO DE 2008
- 7. POR: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
- 8. BAJO EL NO.: 001770
- 9. SELLO: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
- 10. FIRMADO: KAZUTOYO OYABE,
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

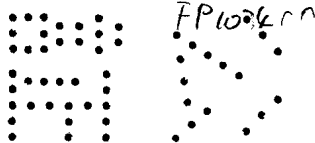
HELENA URIBE DE LEMOINE

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 ABR 22 A 9:28
DE C.A. LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

961944
NO SE ACEPTA
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
CIVIL FIRMADO
BOGOTÁ D.C.
LAS FUNCIONES
del Notario Once del Circulo de
Bogotá D.C. hago constar que este
FO 0001770 coincide con su Original
que he examinado la vista
20 FEB 2012
Guillermo Chavez Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No.
3818
SEPT 6 1972
MINISTERIO
JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

000010



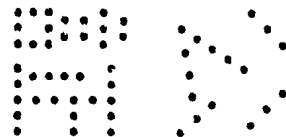
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)		I (we), the undersigned	
		1. Shigeo YAMANOI, 2. Hidenori NAMIKI,	
		3. Takahiro KATAGIRI, 4. Mayuko AKIU,	
		5. Katsuji KAGECHIKA, 6. Takeshi HONDA,	
		7. Koji MATSUMOTO, 8. Ryutaro NAKASHIMA	
domiciliado(s) en		of	
		1-8. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED	
		1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan	
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)		state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:	
de la invención:			
		AMIDE DERIVATIVE	
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin		state as well, that assign, without reservations or limitations in favour	
limitación, a favor de la sociedad		of	
		DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED	
constituida y existente de conformidad con las leyes de		a corporation constituted and existing in conformity with the laws of	
		JAPAN	
domiciliada en		domiciled in	
		3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan	
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.		all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia	

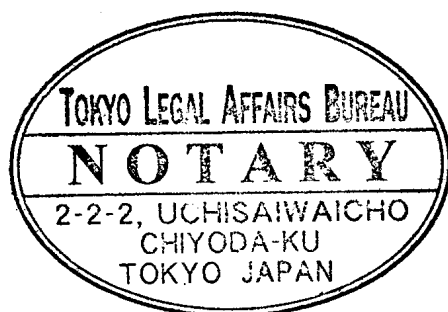


Registration NO. 53

NOTARIAL CERTIFICATE

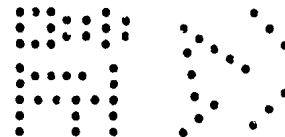
This is to certify that the signatures on the foregoing document are genuine
and authentic signatures of Shigeo YAMANOI, Hidenori NAMIKI,
Takahiro KATAGIRI, Mayuko AKIU, Katsuji KAGECHIKA, Takeshi HONDA,
Koji MATSUMOTO and Ryutaro NAKASHIMA.

Dated this 13th day of January, 2012,

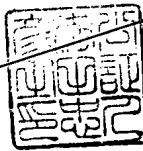


Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

. 000013



嘱託人山野井茂雄、双木秀紀、片桐隆廣、秋生麻由子、影近克治、本田雄、松本康嗣及び中島隆太郎の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

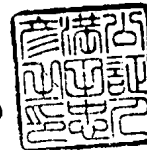


よって、これを認証する。

平成24年 1 月 13 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公証人
Notary

満田忠人



TADAHIKO MITSUDA

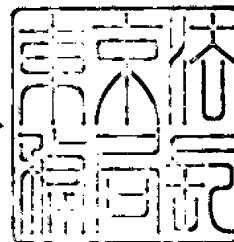
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成24年 1 月 13 日

東京法務局長

相澤 恵一



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by **TADAHIKO MITSUDA**
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of **TADAHIKO MITSUDA, NOTARY**
Certified
5. at Tokyo
6. **JAN 13 2012**
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 12- N^o 001510
9. Seal/stamp:
10. Signature



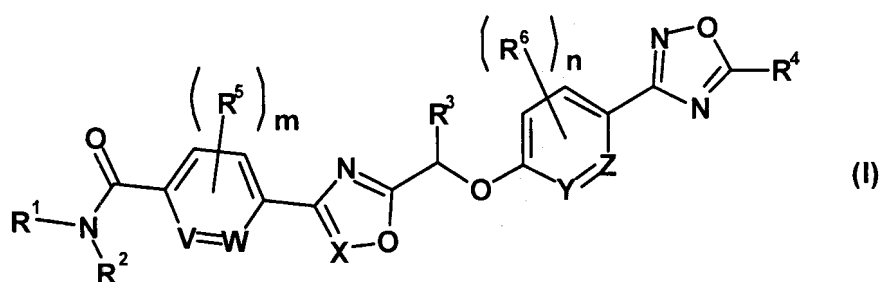
K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

000014

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describe un compuesto que tiene excelente acción hipoglucémica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describe una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y similares, que causan un incremento en el nivel de azúcar en sangre debido a anormalidad en el metabolismo de azúcares. Se describe específicamente un compuesto representado por la fórmula general (I)



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

000015

DERIVADO DE AMIDA**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de amida que tiene una acción hipoglucémica y/o una acción protectora de células B o páncreas, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a una composición farmacéutica que los contiene como ingredientes activos.

Antecedentes de la Invención

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada principalmente por un estado hiperglucémico crónico debido a una falta de acción de insulina. El tratamiento de la diabetes generalmente es por medio de terapia con fármacos junto con terapia de dieta y terapia de ejercicio. Ejemplos de agentes hipoglucémicos orales en uso, los cuales son una clase de fármacos terapéuticos para diabetes, incluyen agentes de biguanida y agentes de tiazolidinodiona que mejoran la resistencia a insulina; agentes de sulfonilurea y fármacos de glinida que promueven la secreción de insulina de células β pancreáticas; e inhibidores de α -glucosidasa que inhiben la absorción de azúcar.

Sin embargo, se reporta que los agentes de biguanida tienen efectos secundarios adversos tales como síntomas digestivos y acidosis láctica; los agentes de tiazolidinodiona tienen efectos secundarios adversos tales como ganancia de peso y edema; los agentes de sulfonilurea y fármacos de glinida tienen efectos secundarios adversos tales como hipoglucemia o insuficiencia secundaria debido a uso a largo plazo; y los inhibidores de α -glucosidasa tienen efectos secundarios adversos tales como diarrea.

. 000016

Por lo tanto, se desea el desarrollo de un agente hipoglucémico oral que pueda resolver estos problemas.

Además, en años recientes, compuestos de piperidina han sido desarrollados como agentes hipoglucémicos orales que tienen
5 nuevas estructuras (véase, por ejemplo, literaturas de patente 1 a 4).

Lista de citas

Literaturas de patente

Literatura de patente 1: WO 07/116229

10 Literatura de patente 2: WO 07/003960

Literatura de patente 3: WO 07/003962

Literatura de patente 4: WO 05/061489

Breve Descripción de la Invención

Problema técnico

15 Sin embargo, los compuestos descritos en las literaturas de patente descritas arriba tienen un problema en que no pueden obtenerse fácilmente una acción hipoglucémica y una acción protectora de células β o de páncreas suficientes. Además, las literaturas de patente descritas arriba describen compuestos que contienen un anillo
20 ciclohexano o un anillo de piperidina en sus estructuras, pero ninguna describe ni sugiere ningún compuesto que contenga un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de piridazina en sus estructuras, en lugar de un anillo de ciclohexano o un anillo de piperidina. Así, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan
25 una estructura nueva que ni se describa ni se sugiera en las literaturas de patente anteriores y tenga una excelente acción hipoglucémica y una acción protectora de células β o páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; una composición farmacéutica que tenga un excelente efecto terapéutico y/o efecto
30 profiláctico en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y similares que

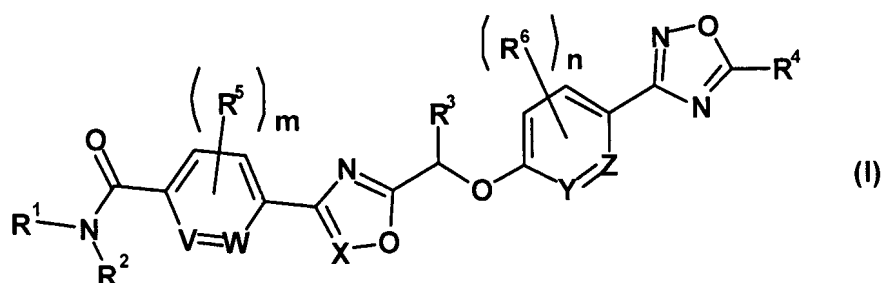
000017

causan un incremento en el nivel de azúcar en sangre debido a metabolismo anormal de azúcar; y una composición farmacéutica que tenga una acción protectora de células β o páncreas.

Solución al problema

5 La presente invención proporciona:

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (I):



en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C1-C6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo de sustituyentes α ;

15 el grupo de sustituyentes α es el grupo que consiste en un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo alcoxycarbonilo de C1-C6, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado de un subgrupo de sustituyentes β , y un grupo carboxilo;

20 el subgrupo de sustituyentes β es el grupo que consiste en un grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de un subgrupo de sustituyentes γ , y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 6 miembros que puede ser sustituido con un grupo alquilo de C1-C6;

25 el grupo de sustituyentes γ es el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo (alquilo de C1-C6)amino, un grupo di(alquilo de C1-C6)amino, un grupo carbamoilo, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

30 R^2 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo

000018

de C1-C6 que puede ser sustituido con un grupo hidroxilo;

o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual R^1 y R^2 están unidos, se pueden unir para formar un grupo azetidino, un grupo pirrolidino o un grupo morfolino, en donde el grupo
 5 azetidino, grupo pirrolidino o grupo morfolino puede ser sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo de C1-C6;

R^3 y R^4 representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C1-C6;

10 R^5 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C6;

R^6 representa un átomo de halógeno;

m y n representan cada uno independientemente un entero de 0 a 4; y

15 V, W, X, Y y Z representan cada uno independientemente CH o N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(2) el compuesto como el descrito en el punto (1), en donde Y y Z ambos representan CH;

(3) el compuesto como el descrito en el punto (1) o

20 (2), en donde V y W ambos representan CH;

(4) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (3), en donde X representa N;

(5) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (4), en donde R^1 representa un grupo alquilo de C1-
 25 C4 sustituido con uno o dos grupos hidroxilo;

(6) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (4), en donde R^1 representa un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxiiisopropilo, un grupo hidroxil-1,1-dimetiletilo o un grupo 2-hidroxil-1-(hidroximetil)etilo;

30 (7) el compuesto como el descrito en cualquiera de los

000019

puntos (1) a (4), en donde R^1 representa un grupo alquilo de C1-C4 sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α , en donde el subgrupo de sustituyentes α es un grupo hidroxilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes β , el subgrupo de sustituyentes β es un grupo alquilcarbonilo de C1-C4 sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes γ , y el subgrupo de sustituyentes γ es un grupo amino;

(8) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (4), en donde R^1 representa un grupo aminometilcarboniloxietilo, un grupo aminometilcarboniloxiisopropilo o un grupo aminometilcarboniloxi-1,1-dimetiletilo;

(9) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (8), en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno;

(10) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (9), en donde R^3 representa un grupo alquilo de C1-C3;

(11) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (9), en donde R^3 representa un grupo etilo;

(12) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (11), en donde R^4 representa un grupo alquilo de C1-C3;

(13) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (11), en donde R^4 representa un grupo etilo o un grupo isopropilo;

(14) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (13), en donde R^5 representa un átomo de halógeno, y m representa 1;

(15) el compuesto como el descrito en cualquiera de los

000020

puntos (1) a (13), en donde R^5 representa un átomo de flúor, y m representa 1;

(16) el compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (15), en donde n representa 0;

5 (17) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,

10 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,

2-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,

15 clorhidrato de glicinato de (2R)-2-{{2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo,

clorhidrato de glicinato de 2-{{2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}-2-metilpropilo,

20 2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(2-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,3-oxadiazol-4-il)benzamida,

25 clorhidrato de glicinato de (2S)-2-{{2-fluoro-4-(2-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,3-oxadiazol-4-il)benzoil]amino}propilo,

4-(5-{1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida,

000021

clorhidrato de glicinato de (2S)-2-([4-(5-{1-[4-(5-
etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-
fluorobenzoil]amino}propilo,

2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{(1R)-1-
5 [4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-
oxadiazol-3-il)benzamida, y

N-(cicopropilmetil)-2-fluoro-4-(5-{(1R)-1-[4-(5-
isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-
il)benzamida;

10 (18) una composición farmacéutica que comprende, como
un ingrediente activo, el compuesto como el descrito en
cualquiera de los puntos (1) a (17), o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo;

(19) la composición farmacéutica como la descrita en el
15 punto (18), para tratar y/o prevenir diabetes mellitus tipo 1,
diabetes mellitus tipo 2, una enfermedad asociada con diabetes, u
obesidad;

(20) la composición farmacéutica como la descrita en el
punto (18), para proteger células β o el páncreas;

20 (21) uso del compuesto como el descrito en cualquiera
de los puntos (1) a (17) o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo, para preparar una composición farmacéutica;

(22) un método para tratar y/o prevenir una enfermedad,
el método incluye administrar a un mamífero una cantidad
25 farmacológicamente efectiva del compuesto como el descrito en
cualquiera de los puntos (1) a (17) o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo;

(23) el método como el descrito en el punto (22), en
donde la enfermedad es diabetes mellitus tipo 1, diabetes
30 mellitus tipo 2, una enfermedad asociada con diabetes, u

. 000022

obesidad;

(24) un método para proteger células β o páncreas, el método incluye administrar a un mamífero una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto como el descrito en cualquiera de los puntos (1) a (17) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(25) el método como el descrito en cualquiera de los puntos (22) a (24), en donde el mamífero es un ser humano.

Efectos adecuados de la invención

De acuerdo con la presente invención, puede proporcionarse un compuesto de oxadiazol que tenga una excelente acción hipoglucémica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que tenga un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y similares, que cause un incremento en el nivel de azúcar en sangre, y una composición farmacéutica que tenga un efecto protector de células β o páncreas.

Descripción Detallada de la Invención

Un "grupo alquilo de C1-C6" según se usa en la presente descripción significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo tert-butilo, un grupo pentilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo y un grupo isohexilo.

Un "grupo alquilo de C1-C6 sustituido con uno o dos sustituyentes" según se usa en la presente descripción significa un grupo obtenido al sustituir uno o dos átomos de hidrógeno de un "grupo alquilo de C1-C6" con sustituyentes idénticos o

. 000023

diferentes.

Un "grupo alcoxi de C1-C6" según se usa en la presente descripción, significa un grupo en el cual un "grupo alquilo de C1-C6" es unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos específicos
5 incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi.

Un "grupo alcóxicarbonilo de C1-C6" según se usa en la presente descripción, significa un grupo en el cual un "grupo alcoxi de C1-C6" es unido a un grupo carbonilo. Ejemplos
10 específicos incluyen un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo y un grupo hexiloxycarbonilo.

Un "grupo alquilcarbonilo de C1-C6" según se usa en la presente descripción, significa un grupo en el cual un "grupo alquilo de C1-C6" es unido a un grupo carbonilo. Ejemplos
15 específicos incluyen un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo butilcarbonilo, un grupo isobutilcarbonilo, un grupo sec-butilcarbonilo, y un grupo tert-butilcarbonilo.
20

Un "grupo hidroxilo que puede ser sustituido con un sustituyente" según se usa en la presente descripción, significa un grupo hidroxilo, o un grupo obtenido al sustituir el átomo de
25 hidrógeno de un grupo hidroxilo con un sustituyente.

Un "grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido con uno o dos sustituyentes" según se usa en la presente descripción, significa un grupo obtenido al sustituir uno o dos átomos de hidrógeno del "grupo alquilo de C1-C6" en un "grupo
30 alquilcarbonilo de C1-C6", con sustituyentes idénticos o

000024

diferentes.

Un "grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros" según se usa en la presente descripción, significa un grupo monovalente monocíclico saturado o monocíclico insaturado de 4 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre. Ejemplos específicos incluyen un grupo furanilo, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo piranilo, un grupo tetrahydropiranilo, un grupo tienilo, un grupo tiopiranilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo isotiazolilo, un grupo isotiazolidinilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo piridinilo, un grupo piperidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piperazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo tiomorfolinilo y un grupo morfolinilo.

Un "grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 6 miembros" según se usa en la presente descripción, significa un grupo en el cual un "grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros" es unido a un grupo carbonilo. Ejemplos específicos incluyen un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo, un grupo pirrolidin-2-ilcarbonilo, un grupo imidazolidin-2-ilcarbonilo y un grupo morfolin-4-ilcarbonilo.

Un "grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 6 miembros que puede ser sustituido con un grupo alquilo de C1-C6" según se usa en la presente descripción, significa un "grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 6 miembros", o un grupo obtenido al sustituir un hidrógeno de un "grupo carbonilo heterocíclico de 4

a 6 miembros" con un "grupo alquilo de C1-C6".

Un "grupo (alquilo de C1-C6)amino" según se usa en la presente descripción, significa un grupo obtenido al sustituir un átomo de hidrógeno de un grupo amino, con un "grupo alquilo de C1-C6". Ejemplos específicos incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo sec-butilamino y un grupo *tert*-butilamino.

Un "grupo di(alquilo de C1-C6)amino" según se usa en la presente descripción, significa un grupo obtenido al sustituir dos átomos de hidrógeno de un grupo amino, con grupos "alquilo de C1-C6" que pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Ejemplos específicos incluyen un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo N,N-dibutilamino, un grupo N-metil-N-etilamino, un grupo N-metil-N-propilamino y un grupo N-etil-N-propilamino.

Un "átomo de halógeno" según se usa en la presente descripción, significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Un "grupo alquilenos de C1-C6" según se usa en la presente descripción, significa un grupo divalente obtenido al remover un átomo de hidrógeno de un "grupo alquilo de C1-C6". Ejemplos específicos incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno, un grupo pentileno y un grupo hexileno.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" según se usa en la presente descripción, significa una sal formada al permitir que el compuesto de la presente invención reaccione con un ácido o una base.

Ejemplos de la sal incluyen sales de ácido halhídrico tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos, y yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácido alcansulfónico inferior tales como metansulfonatos, trifluorometansulfonatos y etansulfonatos; sales de ácido arilsulfónico tales como bencensulfonatos y p-toluensulfonatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos, y maleatos; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales potasio y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales calcio y sales magnesio; sales metálicas tales como sales de aluminio y sales de hierro; sales inorgánicas tales como sales de amonio; sales de amina incluyendo sales orgánicas tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster fenilglicinalquílico, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de diciclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletildiamina, sales de cloroprocaína, sales de procaína, sales de dietanolamina, sales de N-bencilfenetilamina, sales de pipérazina, sales de tetrametilamonio, y sales de tris(hidroximetil)aminometano, y sales de aminoácidos tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos y aspartatos.

El compuesto de la presente invención absorbe agua cuando, por ejemplo, se deja reposar en la atmósfera o similar, por lo que el agua adsorbida puede adherirse al compuesto y se puede formar un hidrato. Por lo tanto, estos hidratos también están incluidos en el concepto de la sal de la presente

000027

invención.

Ya que el compuesto de la presente invención puede tener átomos de carbono asimétricos en la molécula, el compuesto tiene isómeros ópticos. Estos isómeros y mezclas de estos
5 isómeros están todos representados por una sola fórmula, es decir, la fórmula general (I). Por lo tanto, la presente invención abarca todos los isómeros ópticos del compuesto representado por la fórmula general (I), y mezclas de estos isómeros ópticos en cualquier relación. Este isómero óptico
10 puede producirse al, por ejemplo, usar materia prima que tenga actividad óptica en lugar de la materia prima usada en los métodos de producción, ejemplos de referencia y ejemplos que se describirán abajo, o se puede obtener al someter un compuesto que haya sido producido al hacer referencia a los métodos de
15 producción, ejemplos de referencia, ejemplos y similares que se describirán abajo, a un método de resolución óptica que se conoce en la técnica relevante, por ejemplo, un método con diastereómeros, un método de reacción enzimática o un método de resolución óptica a base de cromatografía.

20 La presente invención también puede abarcar compuestos en los cuales uno o más de los átomos que constituyan el compuesto representado por la fórmula general (I) hayan sido sustituidos con isótopos de los átomos. Los isótopos incluyen dos clases tales como isótopos radioactivos e isótopos estables,
25 y ejemplos de los isótopos incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno (^2H y ^3H), isótopos de carbono (^{11}C , ^{13}C y ^{14}C), isótopos de nitrógeno (^{13}N y ^{15}N), isótopos de oxígeno (^{13}O , ^{17}O y ^{18}O) e isótopos de flúor (^{18}F). Una composición que contiene un compuesto marcado por un isótopo es útil como, por ejemplo, un
30 agente terapéutico, un agente profiláctico, un agente de

. 000028

investigación, un reactivo de ensayo, un agente de diagnóstico o un agente de formación de imágenes de diagnóstico *in vivo*. Los compuestos marcados con isótopos y mezclas de compuestos marcados con isótopos a cualquier relación están todos incluidos en la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo puede producirse mediante métodos conocidos en la técnica relevante, por ejemplo, usando materia prima marcada con isótopos en lugar de la materia prima usada en los métodos de producción de la presente invención que se describirán abajo.

La presente invención también puede abarcar profármacos del compuesto representado por la fórmula general (I). Un profármaco es un derivado del compuesto representado por la fórmula general (I), y significa un compuesto que se convierte enzimática o químicamente en el compuesto de la presente invención en el cuerpo vivo.

Ejemplos del profármaco incluyen compuestos en los cuales un grupo amino en la molécula ha sido acilado, alquilado o fosforilado; compuestos en los cuales un grupo carboxilo en la molécula ha sido esterificado o amidado; y compuestos en los cuales un grupo hidroxilo en la molécula ha sido acilado, alquilado o fosforilado (véase, por ejemplo, Povl Krogsgaard-Larsen, et al., "A Textbook of Drug Design and Development", segunda edición, Harwood Academic Publishers, 1996, pág. 351-385). Este profármaco puede producirse a partir del compuesto representado por la fórmula general (I) mediante métodos conocidos en la técnica relevante.

V representa de preferencia CH.

W representa de preferencia CH.

X representa de preferencia N.

Y representa de preferencia CH.

• 000029

Z representa de preferencia CH.

R¹ representa de preferencia un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C1-C4 sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α ; y muy
 5 preferiblemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo etilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α , un grupo propilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α , un grupo isopropilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de
 10 sustituyentes α , un grupo isobutilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α , un grupo sec-butilo, un grupo tert-butilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α , o un grupo 1,1-dimetiletilo sustituido con un sustituyente
 15 seleccionado del subgrupo de sustituyentes α .

El subgrupo de sustituyentes α es de preferencia un grupo alcoxi de C1-C3, y un grupo hidroxilo que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes β ; y muy preferiblemente un grupo metoxi, un grupo
 20 hidroxilo y un grupo hidroxilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes β .

El subgrupo de sustituyentes β es de preferencia un grupo alquilcarbonilo de C1-C3 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del subgrupo de sustituyentes γ , y un
 25 grupo carbonilo heterocíclico de 5 miembros que puede ser sustituido con un grupo alquilo de C1-C3; y muy preferiblemente un grupo metilcarbonilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes γ , y un grupo pirrolidincarbonilo.

30 El subgrupo de sustituyentes γ es de preferencia un

. 000030

grupo hidroxilo, un grupo amino, y un grupo di(alquilo de C1-C3)amino; y muy preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo di(metil)amino.

5 R^1 es todavía más preferiblemente un grupo alquilo de C1-C4 sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo de C1-C4 sustituido con un grupo hidroxilo que es sustituido con un grupo alquilcarbonilo de C1-C4 que es sustituido con un grupo amino; y de manera particularmente preferible un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxiisopropilo, un grupo hidroximetil-1,1-
10 dimetil-etilo, un grupo aminometilcarboniloxietilo, un grupo aminometilcarboniloxiisopropilo o un grupo aminometilcarboniloximetil-1,1-dimetil-etilo.

R^2 representa de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C3; y muy preferiblemente un átomo de
15 hidrógeno o un grupo metilo.

R^3 representa de preferencia un grupo alquilo de C1-C3; y muy preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

R^4 representa de preferencia un grupo alquilo de C1-C3; y muy preferiblemente un grupo etilo o un grupo isopropilo.

20 R^5 representa de preferencia un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C3; y muy preferiblemente un átomo de flúor o un grupo metilo.

m representa de preferencia 0 ó 1; y muy preferiblemente 1.

25 R^6 representa de preferencia un átomo de halógeno; y muy preferiblemente un átomo de bromo.

n representa de preferencia 0 ó 1; y muy preferiblemente 0.

Una combinación preferida de V, W, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m y n en la fórmula general (I) es la combinación en

. 000031

la cual V es CH; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; R¹ es un grupo alquilo de C1-C4 sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo de C1-C4 sustituido con un grupo hidroxilo que es sustituido con un grupo alquilcarbonilo de C1-C4 que es
 5 sustituido con un grupo amino; R² es un átomo de hidrógeno; R³ es un grupo alquilo de C1-C3; R⁴ es un grupo alquilo de C1-C3; R⁵ es un átomo de halógeno; m es 1 y n es 0.

Una combinación que se prefiere más es la combinación en la cual V es CH; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; R¹ es un
 10 grupo hidroxietilo, un grupo hidroxiiisopropilo, un grupo hidroxii-1,1-dimetil-etilo, un grupo aminometilcarboniloxietilo, un grupo aminometilcarboniloxiiisopropilo, o un grupo aminometilcarboniloxii-1,1-dimetil-etilo; R² es un átomo de hidrógeno; R³ es un grupo etilo; R⁴ es un grupo alquilo de C1-C3;
 15 R⁵ es un átomo de halógeno; m es 1; y n es 0.

El compuesto de la presente invención puede producirse mediante, por ejemplo, los siguientes métodos A a C. Además, para los compuestos a base de benceno, compuestos a base de piridina, compuestos a base de piridazina o compuestos a base de amino
 20 que se usan como la materia prima de partida en los siguientes métodos de producción, se pueden usar compuestos disponibles comercialmente.

El método A es un método para producir un compuesto (Ia) de la presente invención representado por la fórmula general (I), en la cual X es N; y R¹ es un átomo de hidrógeno, o
 25 un grupo alquilo de C1-C6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de un subgrupo de sustituyentes α' , en donde el subgrupo de sustituyentes α' es el grupo que consiste en un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo alcoxycarbonilo de C1-C6, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo.

30 El método B es un método para producir un compuesto

- 000032

(Ib) de la presente invención representado por la fórmula general (I), en el cual X es CH; y R¹ es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C1-C6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del subgrupo de sustituyentes α', en 5 donde el subgrupo de sustituyentes α' tiene el mismo significado que el definido arriba.

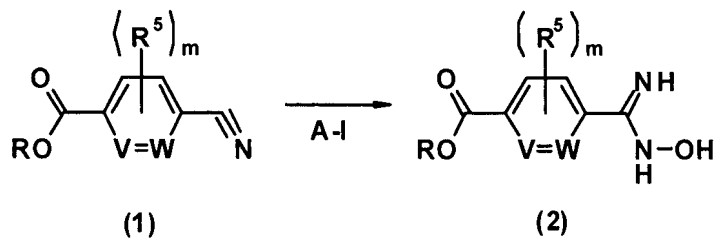
El método C es un método para producir un compuesto (Ic) de la presente invención representado por la fórmula general (I), en el cual R¹ es un grupo alquilo de C1-C6 10 sustituido con un grupo hidroxilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes β.

En las reacciones de las diferentes etapas de los métodos descritos abajo, cuando un compuesto que sirve como un sustrato de reacción tiene un grupo que inhibe la reacción 15 deseada (por ejemplo, un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo), la introducción de un grupo protector en este grupo y la remoción del grupo protector introducido se pueden llevar a cabo según sea necesario. No hay limitaciones particulares en estos grupos protectores siempre y cuando sean 20 grupos protectores usados convencionalmente, pero ejemplos incluyen aquellos grupos protectores descritos en T.H. Greene, P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Tercera edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., o similares. La reacción para introducir estos grupos protectores y la reacción 25 para remover los grupos protectores se pueden llevar a cabo de acuerdo con métodos de rutina, tales como los métodos descritos en la literatura mencionada arriba.

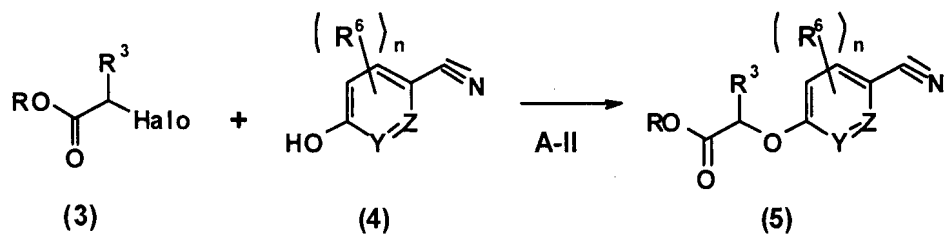
Explicaciones de las diferentes etapas en los métodos A a C se describirán abajo.

Método A

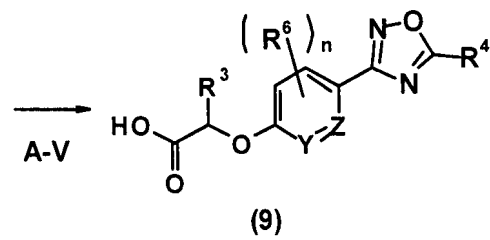
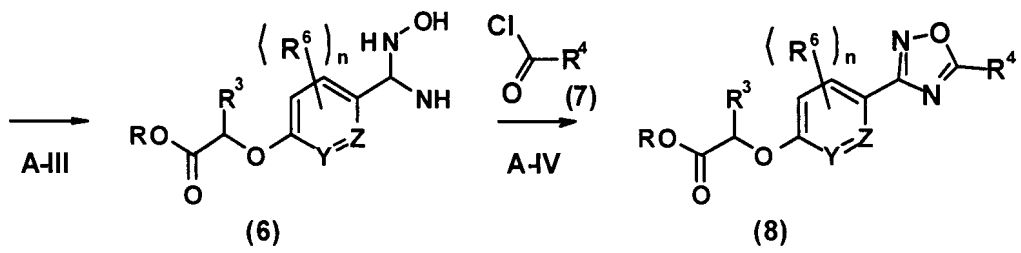
5



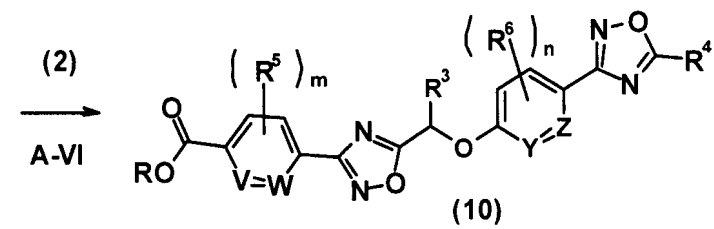
10



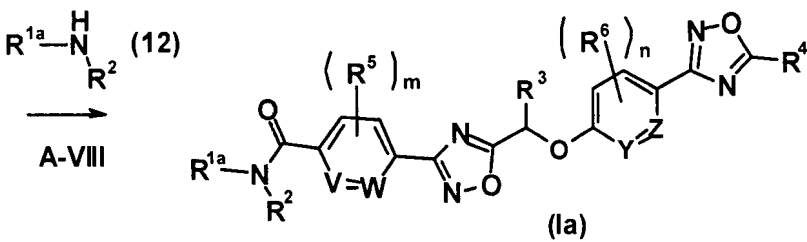
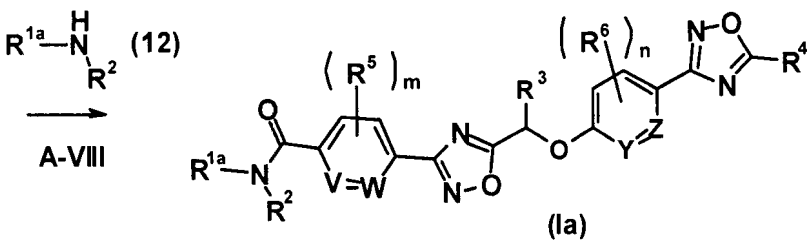
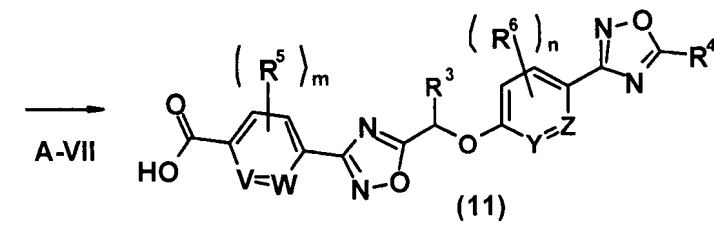
15



20



25



30

000034

en donde R es un grupo protector de un grupo carboxilo; halo representa un átomo de halógeno; R^{1a} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C1-C6 sustituido con uno o dos
5 sustituyentes seleccionados del subgrupo de sustituyentes α' ; V, W, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, m, n y α' tiene respectivamente los mismos significados que los definidos arriba.

La etapa A-I es una etapa para producir un compuesto (2) al dejar que un compuesto (1) reaccione con hidroxilamina.

10 Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen metanol, etanol, un solvente mixto de metanol/tolueno, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo, y un ejemplo preferido es etanol.

Ejemplos de hidroxilamina usada ahí incluyen una solución acuosa al 50% p/p de hidroxilamina y clorhidrato de
15 hidroxilamina, y un ejemplo preferido es una solución acuosa al 50% p/p de hidroxilamina.

Ejemplos de un reactivo usado ahí incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido de potasio, trietilamina y diisopropiletilamina.

20 La temperatura de reacción es 0°C a 150°C, y de preferencia 50°C a 100°C. El tiempo de reacción es 10 minutos a 24 horas, y de preferencia 30 minutos a 5 horas.

Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento,
25 por ejemplo. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, posteriormente el solvente se destila bajo presión reducida, y el residuo resultante se lava con hexano.

La etapa A-II es una etapa para producir un compuesto (5) al dejar que un compuesto (3) reaccione con un compuesto (4)
30 en presencia de una base.

000035

Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, acetonitrilo y acetona, y un ejemplo preferido es acetonitrilo.

5 Ejemplos de la base usada ahí incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido de potasio e hidróxido de sodio, y un ejemplo preferido es carbonato de potasio.

10 La temperatura de reacción es 0°C a 150°C, y de preferencia 20°C a 130°C. El tiempo de reacción es 30 minutos a 24 horas, y de preferencia 30 minutos a 6 horas.

Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento, por ejemplo. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, y luego la materia insoluble se remueve usando Celite.
15 El solvente se destila bajo presión reducida de la mezcla de reacción de la cual se ha retirado la materia insoluble. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, o se lava con un solvente orgánico, agua o similar.

20 La etapa A-III es una etapa para producir un compuesto (6) al dejar que el compuesto (5) obtenido en la etapa A-II reaccione con hidroxilamina.

Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen los mismos solventes que los solventes usados en la etapa A-I, y un ejemplo preferido es etanol.

25 Ejemplos de la hidroxilamina usada ahí incluyen las mismas hidroxilaminas que las hidroxilaminas usadas en la etapa A-I, y un ejemplo preferido es una solución acuosa al 50% p/p de hidroxilamina.

30 Ejemplos de un reactivo usado ahí incluyen los mismos reactivos que los reactivos usados en la etapa A-I.

. 000036

La temperatura de reacción es 0°C a 150°C, y de preferencia 50°C a 100°C. El tiempo de reacción es 10 minutos a 24 horas, y de preferencia 30 minutos a 5 horas.

5 Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento, por ejemplo. La mezcla de reacción es enfriada a la temperatura ambiente, posteriormente el solvente se destila bajo presión reducida, y el residuo resultante se lava con hexano.

10 La etapa A-IV es una etapa para producir un compuesto de oxadiazol (8) al dejar que el compuesto (6) obtenido en la etapa A-III reaccione con un haluro de ácido (7).

Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen THF, DMF, tolueno y piridina, y un ejemplo preferido es piridina.

15 Ejemplos de un reactivo usado ahí incluyen piridina, trietilamina, diisopropiletilamina e hidruro de sodio.

La temperatura de reacción es 20°C a 150°C, y de preferencia 40°C a 100°C. El tiempo de reacción es 30 minutos a 24 horas, y de preferencia 30 minutos a 10 horas.

20 Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento, por ejemplo. Una solución de cloruro de amonio saturada, agua o salmuera saturada se añade a la mezcla de reacción, el producto se extrae usando un solvente orgánico tal como acetato de etilo, y la capa orgánica obtenida de esta manera es secada sobre 25 sulfato de sodio. Después de que se remueve la materia insoluble, el solvente se destila bajo presión reducida.

La etapa A-V es una etapa para producir un compuesto (9) al hidrolizar el compuesto (8) obtenido en la etapa A-IV.

30 Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen THF, metanol, etanol y alcohol isopropílico, y un ejemplo preferido es

metanol.

Ejemplos de un reactivo usado ahí incluyen una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa de hidróxido de potasio y una solución acuosa de hidróxido de litio, y un ejemplo
5 preferido es una solución acuosa de hidróxido de sodio.

La temperatura de reacción es 0°C a 130°C, y de preferencia 20°C a 70°C. El tiempo de reacción es 30 minutos a 12 horas, y de preferencia 30 minutos a 4 horas.

Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento puede
10 llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento, por ejemplo. Un ácido total como ácido clorhídrico se añade a la mezcla de reacción para hacer a la mezcla de reacción ácida o neutra, y el producto se extrae usando un solvente orgánico tal como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se seca
15 sobre un desecante tal como sulfato de sodio. La materia insoluble es retirada, y luego el solvente se destila bajo presión reducida.

La etapa A-VI es una etapa para producir un compuesto (10) al dejar que el compuesto (2) obtenido en la etapa A-I
20 reaccione con el compuesto (9) obtenido en la etapa A-V.

Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen 3-dimetil-2-imidazolidinona, y DMF.

Ejemplos de un reactivo usado ahí incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol.

25 La temperatura de reacción es 30°C a 130°C, y de preferencia 50°C a 70°C. El tiempo de reacción es 30 minutos a 12 horas, y de preferencia 30 minutos a 6 horas.

Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento, por
30 ejemplo. Se añade agua a la mezcla de reacción, y luego el

. 000038

producto se extrae usando un solvente orgánico tal como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida es lavada con agua, salmuera saturada o similar, y se seca sobre un desecante tal como sulfato de sodio. El solvente se destila bajo presión
5 reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

La etapa A-VII es una etapa para producir un compuesto (11) al hidrolizar el compuesto (10) obtenido en la etapa A-VI.

El solvente, reactivo, temperatura de reacción, tiempo
10 de reacción y tratamiento usados ahí son iguales a aquellos usados en la etapa A-V.

La etapa A-VIII es una etapa para producir el compuesto (Ia) de la presente invención al dejar que el compuesto (11) obtenido en la etapa A-VII reaccione con un compuesto de amina
15 (12) en presencia de un agente de condensación.

Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen cloruro de metileno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, DMF, y dimetilacetamida. Ejemplos preferidos incluyen cloruro de metileno y DMF, y un ejemplo que más se prefiere es DMF.

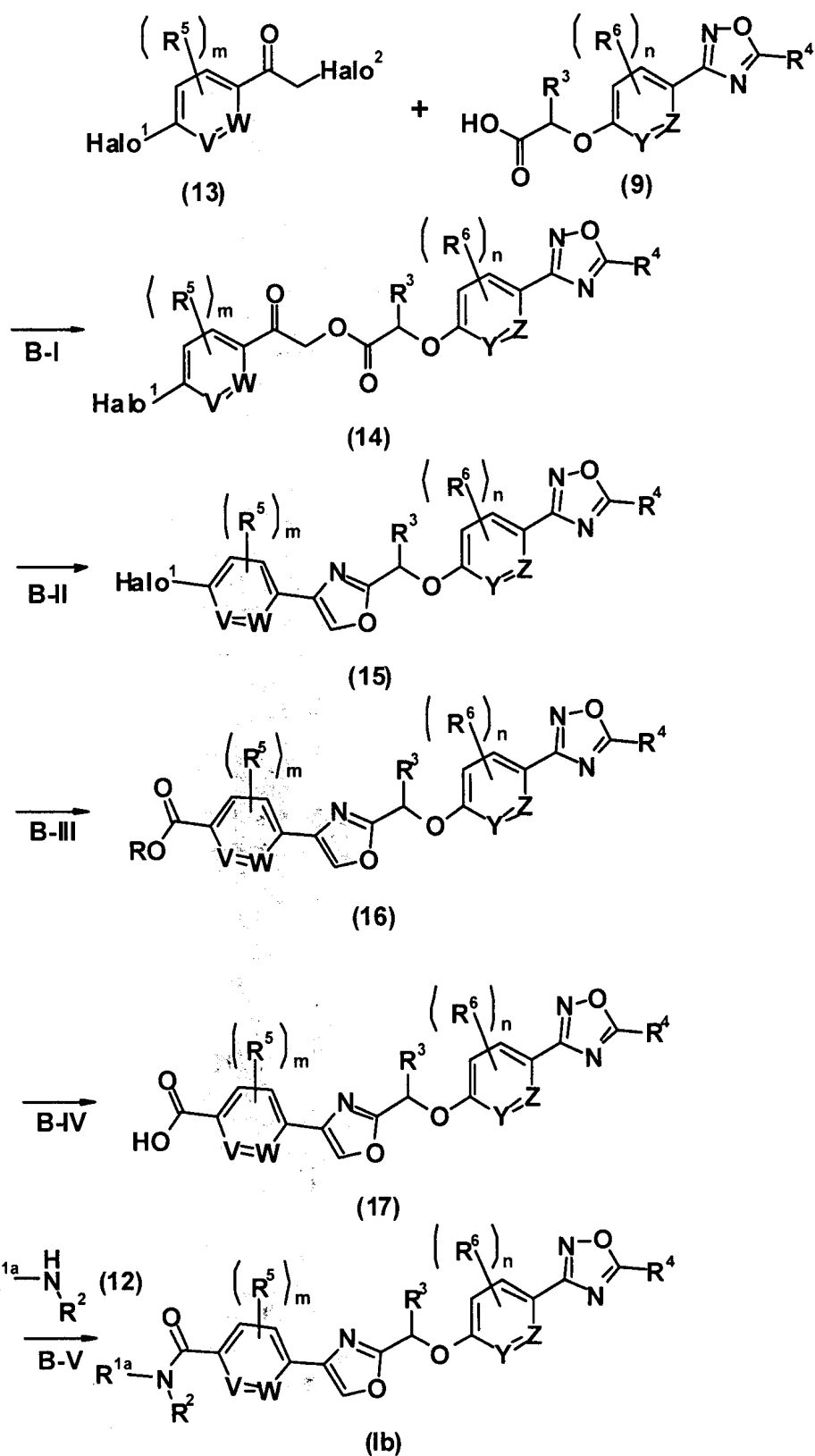
El agente de condensación usado ahí no está
20 particularmente limitado siempre y cuando sea un agente usado en reacciones de amidación, y los agentes de condensación descritos en R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., y similares pueden ser usados.
25 Ejemplos específicos incluyen (i) ésteres de ácido fosfórico tales como cianuro de dietilfosforilo; (ii) carbodiimidas tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) y combinaciones de estas carbodiimidas y compuestos N-hidroxi tales como 4-
30 hidroxibenzotriazol; (iii) imidazoles tales como 1,1'-

carbonildiimidazol (CDI); (iv) cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM); y (v) fosfatos tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU). Un ejemplo preferido es una combinación de WSC y 4-hidroxibenzotriazol.

La temperatura de reacción es 0°C a 100°C, y de preferencia 0°C a 50°C. El tiempo de reacción es 30 minutos a 96 horas, y de preferencia 1 a 12 horas.

10 Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento, por ejemplo. Se añade agua a la mezcla de reacción, y luego el producto se extrae usando un solvente orgánico tal como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida es lavada con agua, 15 salmuera saturada y similares, y se seca sobre un desecante tal como sulfato de sodio. El solvente es destilado bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

000040

Método B

en donde halo¹ y halo² cada uno representan
independientemente un átomo de halógeno; y R, R^{1a}, V, W, Y, Z, R²,
30 R³, R⁴, R⁵, R⁶, m y n respectivamente tienen los mismos

000041

significados que los definidos arriba.

La etapa B-I es una etapa para producir un compuesto (14) al condensar el compuesto (9) obtenido en la etapa A-V descrita arriba, con un compuesto (13).

5 Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen THF, DMF, 1,4-dioxano, acetonitrilo y acetona, y un ejemplo preferido es DMF o acetona.

Ejemplos de un reactivo usado ahí incluyen *tert*-butóxido de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, 10 carbonato de sodio, hidruro de sodio, trietilamina y diisopropiletilamina, y un ejemplo preferido es trietilamina.

La temperatura de reacción es 0°C a 100°C, y de preferencia 20°C a 80°C. El tiempo de reacción es 30 minutos a 24 horas, y de preferencia 30 minutos a 6 horas.

15 Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento, por ejemplo. La mezcla de reacción se somete a extracción con un solvente orgánico tal como acetato de etilo, y la capa orgánica así obtenida se lava secuencialmente con agua y salmuera 20 saturada. Posteriormente, la capa orgánica se seca sobre un desecante tal como sulfato de sodio o sulfato de sodio anhidro, y luego el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

La etapa B-II es una etapa para producir un compuesto 25 (15) al ciclizar el compuesto (14) obtenido en la etapa B-I.

Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen tolueno y ácido acético.

Ejemplos de un reactivo usado ahí incluyen trifluoroacetato de amonio y acetato de amonio, y un ejemplo 30 preferido es trifluoroacetato de amonio.

000042

La temperatura de reacción es 80°C a 200°C, y de preferencia 100°C a 160°C. El tiempo de reacción es 30 minutos a 24 horas, y de preferencia 30 minutos a 12 horas.

Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento puede
5 llevarse a cabo usando el siguiente procedimiento, por ejemplo. Se añade agua a la mezcla de reacción, y la extracción se lleva a cabo con un solvente orgánico tal como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lava secuencialmente con agua y salmuera saturada. Posteriormente, el solvente se destila bajo presión
10 reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

La etapa B-III es una etapa para producir un compuesto (16) a partir del compuesto (15) obtenido en la etapa B-II en una atmósfera de monóxido de carbono, en presencia de una base,
15 usando un catalizador de paladio.

Ejemplos de un solvente usado ahí incluyen metanol, y un solvente mixto de metanol-DMF, y un ejemplo preferido es un solvente mixto de metanol-DMF.

Ejemplos de la base usada ahí incluyen trietilamina,
20 diisopropiletilamina y tributilamina, y un ejemplo preferido es trietilamina.

Ejemplos del catalizador de paladio usado ahí incluyen acetato de paladio (II), dibencilidenacetona de paladio (0), tetrakistrifenilfosfinapaladio (0), cloruro de paladio (II),
25 cloruro de bistrifenilfosfinapaladio (II) y cloruro de difenilfosfinoferroceno paladio (II), y un ejemplo preferido incluye acetato de paladio (II) o cloruro de difenilfosfinoferroceno paladio (II).

Ejemplos de un reactivo usado ahí incluyen
30 trifenilfosfina, triciclohexilfosfina,

. 000043

1,2-bis(difenilfosfono)etano,

1,3-bis(difenilfosfono)propano,

2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo,

2-(diciclohexilfosfono)bifenilo, y

5 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y
un ejemplo preferido incluye trifenilfosfina o
1,3-bis(difenilfosfono)propano.

La temperatura de reacción es 0°C a 130°C, y de
preferencia 20°C a 90°C. El tiempo de reacción es 30 minutos a
10 12 horas, y muy preferiblemente 30 minutos a 4 horas.

Cuando se requiera un tratamiento, el tratamiento puede
llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se
añade agua a la mezcla de reacción, y la extracción se lleva a
cabo con un solvente orgánico tal como acetato de etilo. La capa
15 orgánica así obtenida se lava secuencialmente con agua y salmuera
saturada. Posteriormente, el solvente se destila bajo presión
reducida, y el residuo resultante se purifica mediante
cromatografía en gel de sílice.

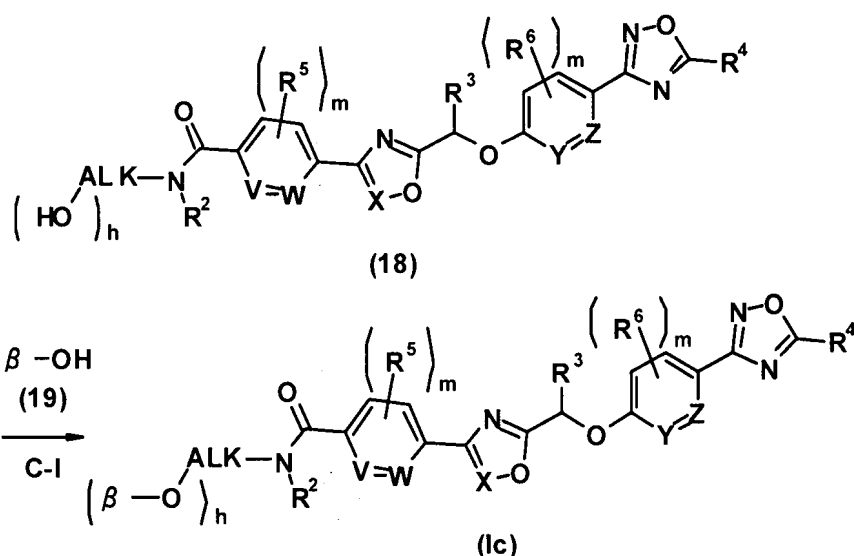
La etapa B-IV es una etapa para producir un compuesto
20 (17) al hidrolizar el compuesto (16) obtenido en la etapa B-III.

El solvente, reactivo, temperatura de reacción, tiempo
de reacción y tratamiento usados ahí son iguales a aquellos
usados en la etapa A-VII descrita arriba.

La etapa B-V es una etapa para producir el compuesto
25 (Ib) de la presente invención al dejar que el compuesto (17)
obtenido en la etapa B-IV reaccione con un compuesto de amina
(12) en presencia de un agente de condensación.

El solvente, agente de condensación, temperatura de
reacción, tiempo de reacción y tratamiento usados ahí son iguales
30 a los usados en la etapa A-VIII.

000044

Método C

15 en donde ALK representa un grupo alquileo de C1-C6; h representa 1 ó 2; y V, W, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, m, n y β respectivamente tienen los mismos significados que los definidos arriba.

La etapa C-I es una etapa para producir el compuesto (1c) de la presente invención al dejar que un compuesto (18) entre el compuesto (1a) y compuesto (1b) de la presente invención, en el cual R¹ representa un grupo alquilo de C1-C6 sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, reaccione con el compuesto (18) en presencia de un agente de condensación.

20

El solvente, agente de condensación, temperatura de reacción, tiempo de reacción y tratamiento usados ahí son iguales a los usados en la etapa A-VIII.

25 El compuesto de la presente invención puede producirse usando los métodos descritos arriba, y también se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos de acuerdo con los ejemplos de referencia y ejemplos que se describirán abajo.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenido mediante los

30

métodos descritos arriba tiene una excelente acción hipoglucémica, y puede por lo tanto ser usado como un ingrediente activo de una composición farmacéutica que se puede usar en el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, 5 diabetes gestacional, hiperglicemia debida a otros factores, tolerancia a glucosa alterada (IGT), obesidad, enfermedades asociadas con diabetes (por ejemplo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, metabolismo de lípidos anormal, hipertensión, hígado graso, síndrome metabólico, edema, 10 insuficiencia cardiaca, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, hiperuricemia y gota), o complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinosis, insuficiencia renal, neuropatía, cataratas, pierna gangrenosa, infecciones y cetosis).

Además, el compuesto de la presente invención o una sal 15 farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una excelente acción protectora de células β o páncreas, y por lo tanto se puede usar como un ingrediente activo de una composición farmacéutica que puede usarse para proteger células β o el páncreas.

El compuesto de la presente invención también se puede 20 usar en combinación con un fármaco terapéutico para diabetes, un fármaco terapéutico para complicaciones diabéticas, un fármaco terapéutico para hiperlipidemia, un fármaco terapéutico para hipertensión, y similares que no sea el compuesto de la presente invención.

25 Cuando una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administre a un mamífero (por ejemplo, un humano, un caballo, una vaca o un cerdo; de preferencia un humano), la composición farmacéutica puede administrarse 30 sistémicamente o tópicamente, y oral o parenteralmente. . 000046

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse de acuerdo con los métodos de preparación para varias formulaciones usadas convencionalmente, al seleccionar formas de dosificación adecuadas de acuerdo con el modo de
5 administración.

Ejemplos de las formas de dosificación de la composición farmacéutica para uso oral incluyen tabletas, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas
10 de estas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, al seleccionar adecuadamente según sea necesario, excipientes, aglutinantes, desintegrantes, agentes lubricantes, agentes de hinchamiento, auxiliares de hinchamiento, agentes de recubrimiento, plastificantes, estabilizadores,
15 antisépticos, antioxidantes, colorantes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, conservadores, reguladores de pH, diluyentes, agentes humectantes y similares, los cuales se usan convencionalmente como aditivos.

Ejemplos de formas de dosificación de una composición
20 farmacéutica para uso parenteral incluyen preparaciones inyectables, pomadas, geles, cremas, emplastos, parches, aerosoles, inhalantes, sprays, gotas para ojos, gotas para nariz y supositorios. Las composiciones farmacéuticas de estas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con métodos
25 convencionales, al seleccionar adecuadamente según sea necesario estabilizadores, antisépticos, auxiliares de disolución, humectantes, conservadores, antioxidantes, fragancias, agentes gelificantes, agentes neutralizantes, reguladores de pH, agentes isotónicos, agentes tensioactivos, colorantes, agentes
30 reguladores de pH, espesantes, agentes humectantes, cargas,

. 00004'

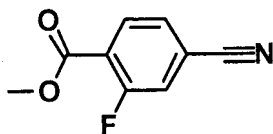
agentes promotores de absorción, agentes de suspensión, aglutinantes, y similares, los cuales se usan convencionalmente como aditivos.

La cantidad de administración del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con los síntomas, edad, peso corporal o similares. Sin embargo, en el caso de administración oral, el compuesto o la sal se administra una vez o varias veces al día, en una cantidad de 1 a 2,000 mg, y de preferencia 1 a 400 mg, en términos del compuesto, por dosis para un adulto; y en el caso de administración parenteral, el compuesto o la sal se administra una o varias veces al día, en una cantidad de 0.01 a 500 mg, y de preferencia 0.1 a 300 mg, en términos del compuesto, por dosis para un adulto.

En adelante se describirá la presente invención en más detalle a manera de ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplo de formulación y ejemplos de prueba, pero el alcance de la presente invención no se intenta que sea limitado a éstos.

Ejemplos

(Ejemplo de referencia 1) 4-ciano-fluorobenzoato de metilo

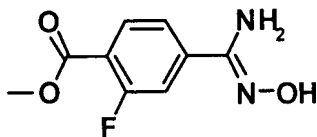


Una solución en dioxano de ácido clorhídrico 4 M (70.0 mL, 280 mmoles) se añadieron a una solución en metanol (70.0 mL) de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (10.0 g, 60.6 moles), y la mezcla se agitó durante una hora a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Así, se obtuvo un producto crudo del compuesto del título.

. 000048

(Ejemplo de referencia 2)

4-Amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de metilo



5

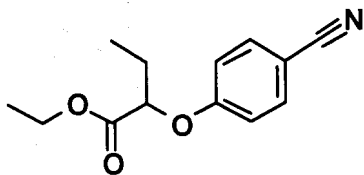
Una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (3.20 mL, 100 mmoles) se añadió a una solución en etanol (100 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1 (11.0 g, 66.6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, posteriormente el solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo se lavó con hexano. Así, se obtuvo el compuesto del título (9.10 g, rendimiento: 71%).

¹H-RMN (500MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.93 (1H, t, J=8Hz), 7.56 (1H, d, J=8Hz), 7.50 (1H, d, J=12Hz), 3.91 (3H, s).

15

(Ejemplo de referencia 3)

2-(4-Cianofenoxi)butanoato de metilo



20

Carbonato de potasio (14.5 g, 105 mmoles) se añadió a una solución en acetonitrilo (80.0 mL) de 4-cianofenol (5.00 g, 42.0 mmoles) y 2-bromobutirato de etilo (9.83 g, 50.4 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80°C. Una vez que la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante

30

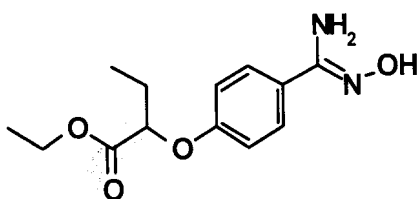
000049

cromatografía en columna con gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v). Así, se obtuvo el compuesto del título (9.79 g, rendimiento: 100%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.58 (2H, d, J=9Hz), 6.92 (2H, d, J=9Hz), 4.61 (1H, t, J=6Hz), 4.25-4.20 (2H, m), 2.06-1.99 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.08 (3H, t, J=7Hz).

(Ejemplo de referencia 4)

2-{4-[Amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}butanoato de metilo



10

Una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (8.32 mL, 126 mmoles) se añadió a una solución en etanol (42.0 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 3 (9.97 g, 42.0 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2.5 horas a 80°C. Una vez que la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → 0:1, v/v). Así, se obtuvo el compuesto del título (9.82 g, rendimiento: 88%).

20

25

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.54 (2H, d, J=9Hz), 6.89 (2H, d, J=9Hz), 4.81 (2H, s), 4.58 (1H, t, J=6Hz), 4.22 (2H, q, J=7Hz), 2.03-1.97 (2H, m), 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.08 (3H, t, J=8Hz).

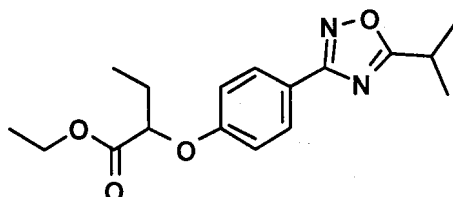
30

. 000050

(Ejemplo de referencia 5)

2-[4-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato
de etilo

5



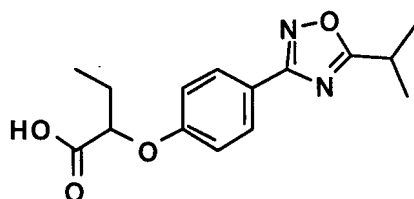
Cloruro de ácido isobutírico (1.29 mL, 12.4 mmoles) se
añadió a una solución en piridina (16.0 mL) del compuesto
obtenido en el ejemplo de referencia 4 (3.00 g, 11.3 mmoles) a
temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas a
100°C. Una vez que la mezcla se enfrió a la temperatura
ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión
reducida, y se añadió agua a la misma. La mezcla se sometió a
extracción dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica así
obtenida se lavó con una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico
y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo
resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel
de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1, v/v). De esta manera,
se obtuvo el compuesto del título (3.25 g, rendimiento: 91%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.00 (2H, d, J=9Hz), 6.95
(2H, d, J=9Hz), 4.62 (1H, t, J=6Hz), 4.22 (2H, q, J=7Hz), 3.31-
3.22 (1H, m), 2.05-1.99 (2H, m), 1.45 (6H, d, J=7Hz), 1.24 (3H,
t, J=7Hz), 1.10 (3H, t, J=7Hz).

(Ejemplo de referencia 6)

Ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoico

- 000051



5

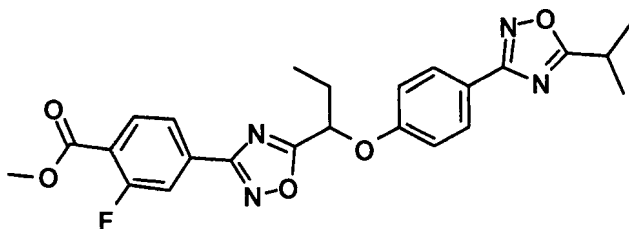
El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 5 (1.50 g, 4.71 mmoles) se disolvió en una solución de tetrahidrofurano (6.00 mL) en metanol (6.00 mL), y se añadió a la misma una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (5.65 mL, 5.65 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadieron a la misma agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con hexano. Así, se obtuvo el compuesto del título (1.30 g, rendimiento: 95%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.69 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 5Hz), 3.31-3.25 (1H, m), 2.10-2.03 (2H, m), 1.45 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.13 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 7)

2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo

25



A una solución de dimetilformamida (24.0 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6 (1.37 g, 4.71

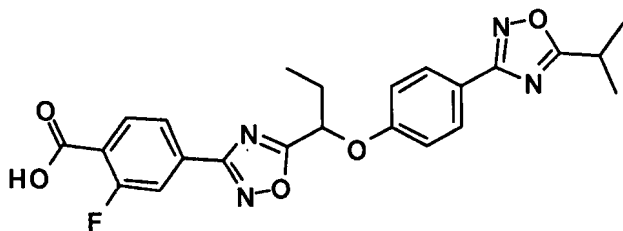
- 000052

mmoles), se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (722 mg, 4.71 mmoles) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.81 g, 9.43 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos la misma temperatura. El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2 (1.00 g, 4.71 mmoles) a la misma, y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, y se agitó más durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0 → 3:1, v/v). Así, se obtuvo el compuesto del título (1.65 g, rendimiento: 75%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.05 (1H, dd, J=10Hz, 8Hz), 8.01 (2H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.87 (1H, dd, J=10Hz, 2Hz), 7.06 (2H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, dd, J=7Hz, 6Hz), 3.96 (3H, s), 3.29-3.22 (1H, m), 2.34-2.20 (2H, m), 1.43 (6H, d, J=7Hz), 1.14 (3H, t, J=7Hz).

(Ejemplo de referencia 8)

Ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



Una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (4.22 mL,

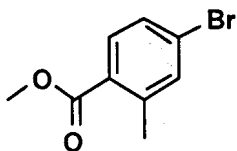
000053

4.22 mmoles) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (4.00 mL)-metanol (4.00 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 7 (1.64 g, 3.52 mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua a la misma, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Posteriormente, se añadió a la misma una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con hexano-éter dietílico (10:1, v/v). Así, se obtuvo el compuesto del título (.44 g, rendimiento: 91%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.14 (1H, dd, $J=10\text{Hz}$, 8Hz), 8.01 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 1Hz), 7.91 (1H, dd, $J=10\text{Hz}$, 1Hz), 7.07 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.52 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 6Hz), 3.29-3.23 (1H, m), 2.35-2.20 (2H, m), 1.44 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=8\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 9)

4-Bromo-2-metilbenzoato de metilo



Ácido sulfúrico concentrado (500 μL) se añadió a una solución en metanol (20.0 mL) de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2.00 g, 9.30 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 horas a 80°C . La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa

000054

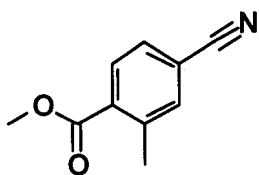
orgánica así obtenida se lavó una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y de esta manera se obtuvo el compuesto del título (2.02 g, rendimiento: 95%).

5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.78 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 2Hz), 3.89 (3H, s), 2.58 (3H, s).

(Ejemplo de referencia 10)

4-Ciano-2-metilbenzoato de metilo

10



A una solución en dimetilacetamida (4.62 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 9 (498 mg, 2.32
15 mmoles), cianuro de zinc (163 mg, 1.39 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (42 mg, 46.3 μmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (51 mg, 92.6 μmoles) le fueron añadidos, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 90°C . La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, posteriormente una solución acuosa
20 saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel
25 de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 $\rightarrow$ 1:1, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (294 mg, rendimiento: 73%).

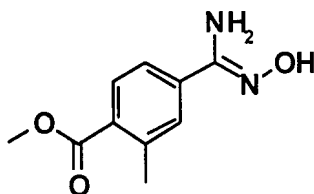
^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.97 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55-7.53 (2H, m), 3.93 (3H, s), 2.62 (3H, s).

30

(Ejemplo de referencia 11)

000055

4-[Amino(hidroxiimino)metil]-2-metilbenzoato de metilo



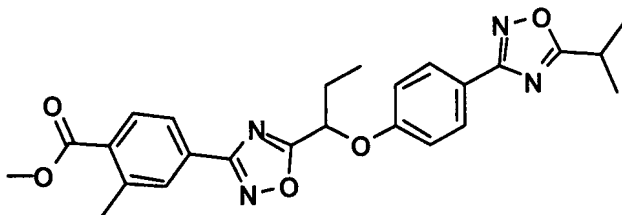
5 La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 2, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 10 (294 mg, 1.68 mmoles) se usó en lugar de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (255 mg, rendimiento: 73%).

10 ^1H -RMN (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 2.59 (3H, s).

(Ejemplo de referencia 12)

4-(5-{1-[4-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo

15



20 La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 7, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 11 (120 mg, 0.576 mmoles) se usó en lugar de 4-amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de metilo. Así, se obtuvo el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 75%).

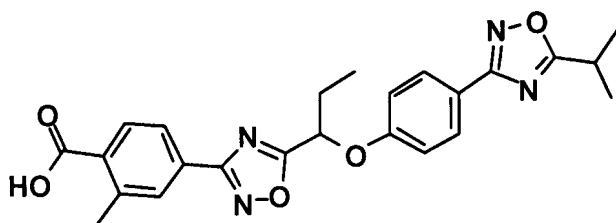
25 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.02-7.93 (5H, m), 7.07 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.51 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.25 (1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 2.66 (3H, s), 2.34-2.20 (2H, m), 1.43 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.14 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 13)

30 Ácido 4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzoato de metilo

000056

il) fenoxilpropil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzoico

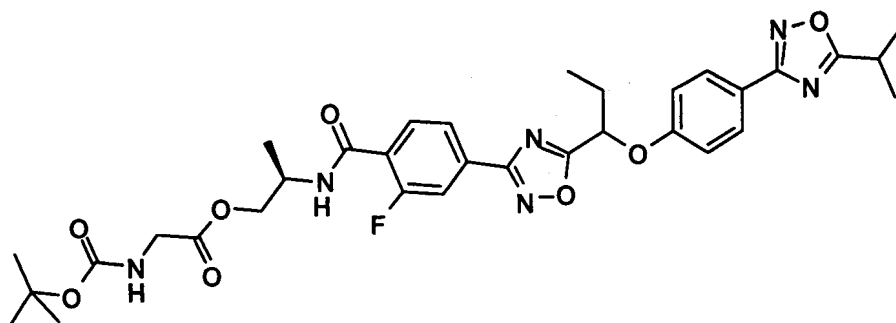


La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 8, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 12 (154 mg, 0.333 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (113 mg, rendimiento 76%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02-7.98 (4H, m), 7.08 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.52 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.26 (1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 2.72 (3H, s), 2.35-2.21 (2H, m), 1.44 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 14)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo



A una solución en dimetilformamida (1.00 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo 7 que se describirá abajo (69.2 mg, 0.136 mmoles), N-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (47.6 mg, 0.272 mmoles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (78.1 mg, 0.405 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (1.70 mg, 0.0183 mmoles) le fueron añadidos, y la mezcla se agitó durante una hora a

000057

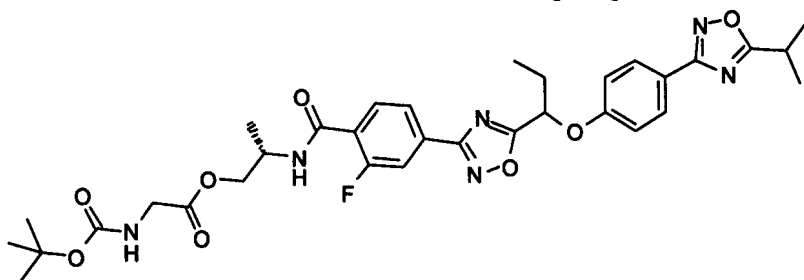
temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica obtenida de esta manera se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

5 El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 99:1 → 90:10, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (91 mg, rendimiento: 100%).

10 (Ejemplo de referencia 15)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de (2S)-2-{{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo

15



20

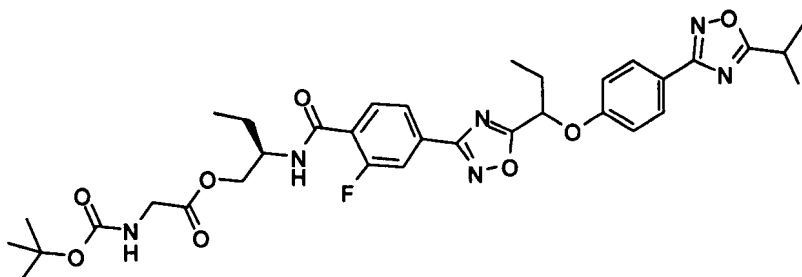
La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 14, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo 6 que se describirá abajo (100 mg, 0.196 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (125 mg).

(Ejemplo de referencia 16)

25

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-{{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}butilo

30

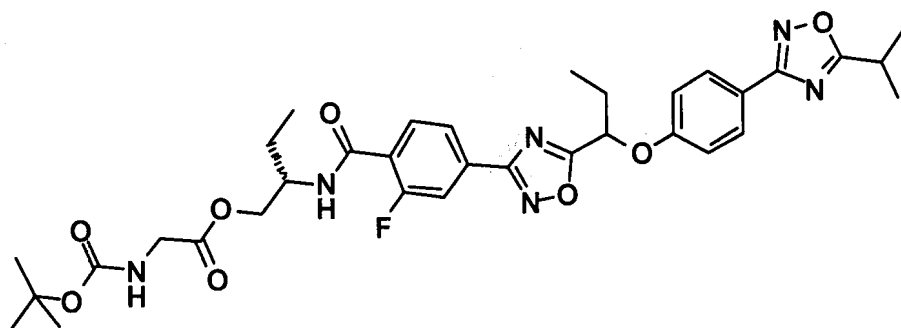


000058

La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 14, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo 10 que se describirá abajo (274 mg, 0.523 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera, se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (358 mg).

(Ejemplo de referencia 17)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de (2S)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}butilo

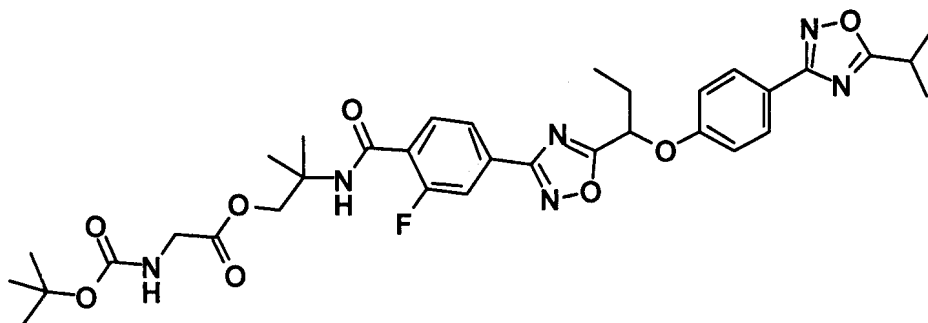


La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 14, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo 9 que se describirá abajo (220 mg, 0.420 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera, se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (274 mg).

(Ejemplo de referencia 18)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de 2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}-2-metilpropilo

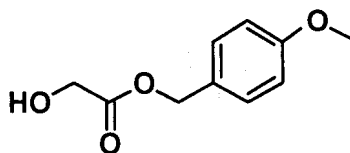
000059



La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 14, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo 8 que se describirá abajo (133 mg, 0.254 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (173 mg, rendimiento: 100%).

(Ejemplo de referencia 19)

Glicolato de 4-metoxibencilo

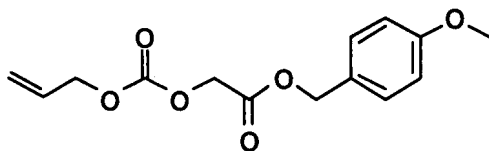


Carbonato ácido de sodio (2.20 g, 26.3 mmol) se añadió a una solución de ácido glicólico (2.00 g, 26.3 mmol) en agua (2.00 mL), y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El solvente se destiló de la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se añadió a una solución en dimetilformamida (10.0 mL) del residuo resultante, cloruro de p-metoxibencilo (4.10 g, 26.3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. De esta manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (4.24 g).

000060

(Ejemplo de referencia 20)

{[(Aliloxi)carbonil]oxi}acetato de 4-metoxibencilo



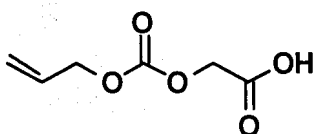
5

A una solución en cloruro de metileno (70.0 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 19 (4.25 g, 25.7 mmoles), se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (3.80 g, 2.57 mmoles) y cloruro de metileno (10.0 mL), solución de cloroformiato de alilo (3.30 mL, 30.8 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1 → 1:1, v/v). De esta manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (4.69 g).

15

(Ejemplo de referencia 21)

Ácido [(aliloxi)carbonil]oxiacético



20

25

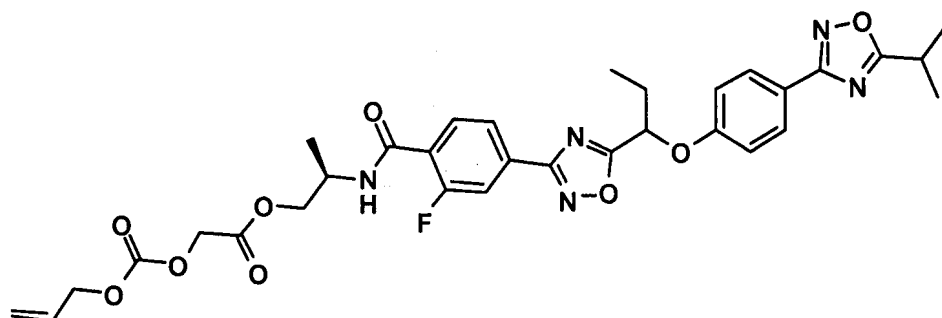
Ácido trifluorometansulfónico (20.0 mL) y anisol (3.40 mL, 49.6 mmoles) se añadieron al compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 20 (4.69 g, 16.5 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió tolueno (100 mL) a la mezcla de reacción, y el solvente se destiló bajo presión reducida. De esta manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (2.90 g).

30

(Ejemplo de referencia 22)

. 000061

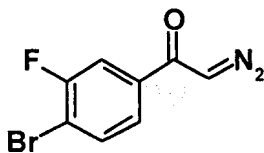
{[(Aliloxi)carbonil]oxi}acetato de (2R)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo



A una solución en dimetilformamida (7.00 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo 7 que se describirá abajo (344 mg, 0.676 mmoles), se le añadieron el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 21 (163 mg, 1.01 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (8.26 mg, 0.676 mmoles) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (389 mg, 2.03 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 75%).

(Ejemplo de referencia 23)

2-Diazo-1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona



A una solución en cloruro de metileno (50.0 mL) de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (5.00 g, 22.8 mmoles),

000062

dimetilformamida (5 gotas) y cloruro de oxalilo (2.39 mL, 27.4 mmoles) le fueron añadidos a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas a la misma temperatura. Posteriormente, el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo

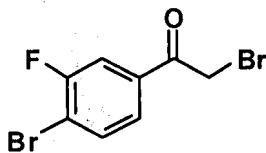
5 resultante se disolvió en tetrahidrofurano (15.0 mL)-acetonitrilo (15.0 mL), y trietilamina (6.36 mL, 45.7 mmoles) y una solución de 2M-trimetilsilildiazometano tetrahidrofurano (22.8 mL, 45.7 mmoles) fueron añadidos a la solución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla

10 de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (10:1, v/v). De esta manera

15 se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (3.36 g).

(Ejemplo de referencia 24)

2-Bromo-1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona



20

Una solución al 30% de bromuro de hidrógeno-ácido acético (3.50 mL, cantidad en exceso) se añadió a una solución en cloruro de metileno (14.0 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 23 (3.35 g, aproximadamente 13.8 mmoles)

25 bajo enfriamiento con agua helada, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera

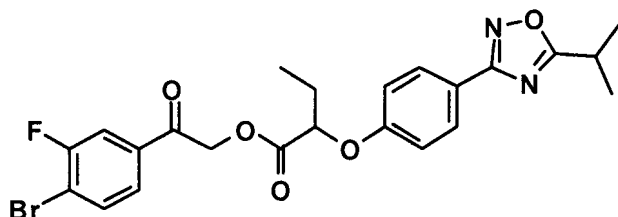
30 saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El

000063

solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (10:1, v/v). De esta manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (3.92 g).

(Ejemplo de referencia 25)

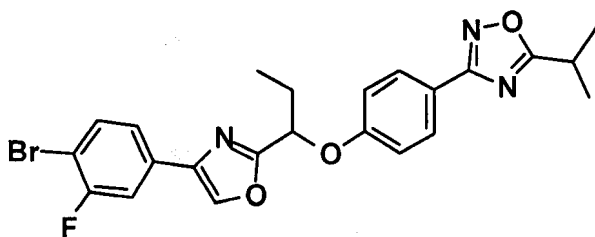
5 2-[4-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-oxoetilo



10 Se añadió trietilamina (353 µL, 2.53 mmoles) a una solución en acetona (9.00 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 24 (500 mg, 1.69 mmoles), y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6 (540 mg, 1.86 mmoles) a 15 temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y después se 20 secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. De esta manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (854 mg).

(Ejemplo de referencia 26)

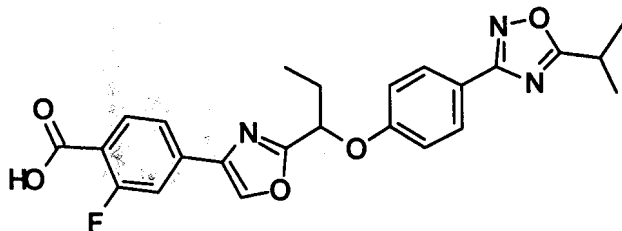
25 3-(4-{1-[4-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]propoxi}fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol



Trifluoroacetato de amonio (1.70 g, cantidad en exceso) se añadió al compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 25 (854 mg, 1.69 mmoles), y la mezcla se agitó durante 6 horas a 150°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (heano:acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (554 mg).

(Ejemplo de referencia 27)

Ácido 2-fluoro-4-(2-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,3-oxazol-4-il)benzoico



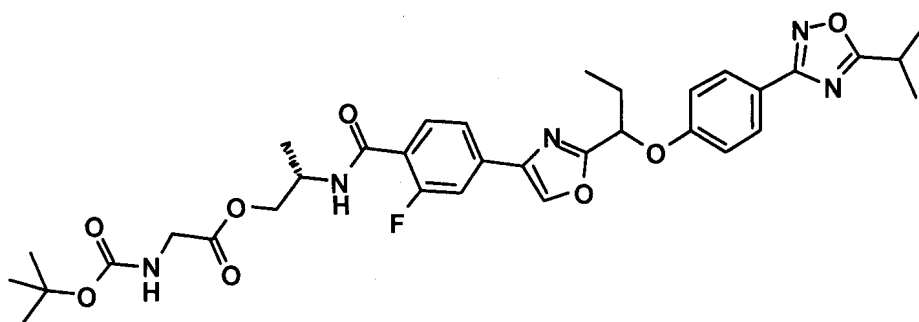
A una solución en dimetilformamida (2.50 mL)-metanol (2.50 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 26 (496 mg, 1.02 mmoles), trietilamina (426 µL, 3.06 mmoles) y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-cloruro de metileno (167 mg, 0.204 mmoles) le fueron añadidos a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 5 horas a 80°C bajo un flujo de gas monóxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con

000065

salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante (300 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1.60 mL)-metanol (800 µL). Se añadió a la solución una solución
 5 acuosa 1 M de hidróxido de sodio (773 µL, 0.773 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadió agua a la misma. La capa acuosa se lavó con éter dietílico, y después se añadió a la misma una solución acuosa 1 M
 10 de ácido clorhídrico. La mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano/éter dietílico (10:1, v/v). De esta manera se obtuvo un producto
 15 crudo del compuesto del título (262 mg).

(Ejemplo de referencia 28)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de (2S)-2-{{[2-fluoro-4-(2-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,3-
 20 oxazol-4-il)benzoil]amino}propilo



25

La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 14, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo 18 que se describirá abajo (20.0 mg, 39.3 µmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-
 30 [4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-

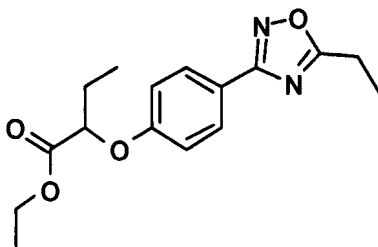
000066

oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera, el compuesto del título (26 mg) fue obtenido.

(Ejemplo de referencia 29)

2-[4-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato de

5 etilo



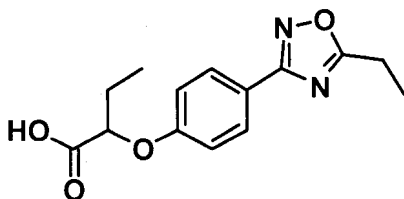
10 La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 5, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 4 (4.10 g, 15.4 mmoles) fue usado, y se usó cloruro de ácido propiónico (1.47 mL, 17.0 mmoles) en lugar de ácido isobutírico. De esta manera se obtuvo el compuesto del

15 título (1.95 g, rendimiento: 42%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.00 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.63 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.96 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.02 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

20 (Ejemplo de referencia 30)

Ácido 2-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoico



25 La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 6, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 29 (1.95 g, 6.41 mmoles) se usó en lugar de 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato de etilo. De esta manera,

30 se obtuvo el compuesto del título (1.77 g, rendimiento:

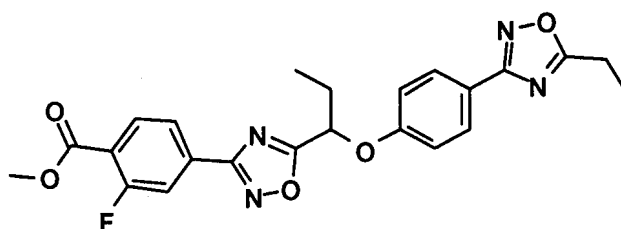
000067

100%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.69 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.97 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 2.11-2.05 (2H, m), 1.44 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.13 (3H, t, $J=8\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 31)

4-(5-{1-[4-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo

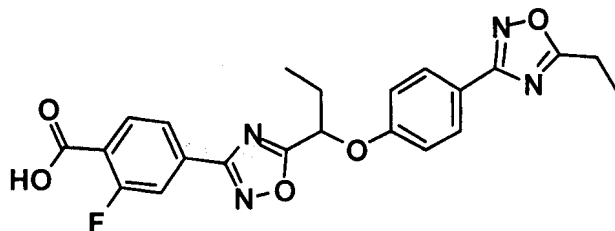


La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 7, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 30 (1.97 g, 7.13 mmoles) se usó en lugar de ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoico. De esta manera, el compuesto del título (1.94 g, rendimiento: 60%) fue obtenido.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.07-7.99 (3H, m), 7.93 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz), 7.88 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 2Hz), 7.07 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.51 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 2.96 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.34-2.18 (2H, m), 1.43 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 32)

Ácido 4-(5-{1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico



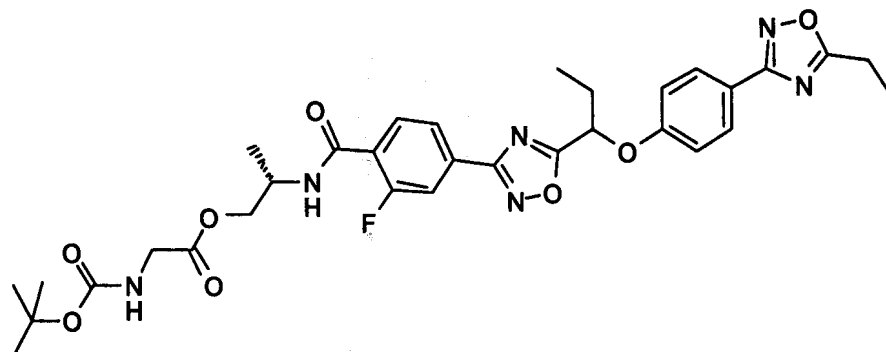
. 000068

La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 8, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 31 (1.94 mg, 4.29 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato. Así, se obtuvo el compuesto del título (1.66 g, rendimiento: 88%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.16-8.14 (1H, m), 8.01 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz), 7.92 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 2Hz), 7.07 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.52 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.96 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 2.31-2.24 (2H, m), 1.43 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 33)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de (2S)-2-{[4-(5-{1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoil]amino}propilo



La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 14, excepto que se usó el compuesto obtenido en el ejemplo 20 que se describirá abajo (280 mg, 0.565 mmoles) en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (210 mg, rendimiento: 98%).

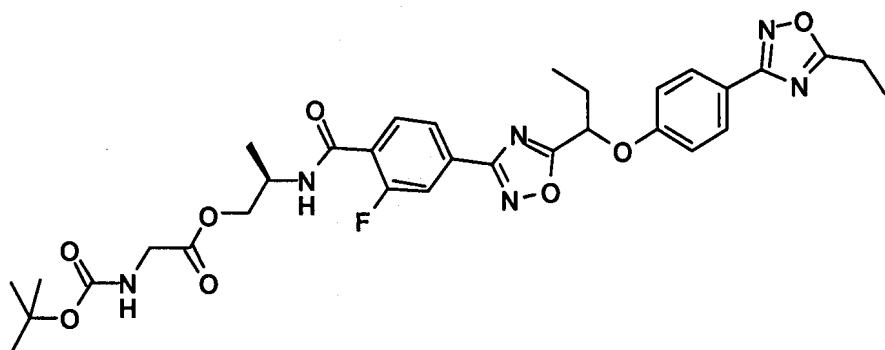
^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.19-8.15 (1H, m), 8.02-

000069

7.97 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J=11Hz, 2Hz), 7.07 (2H, d, J=9Hz), 6.83-6.78 (1H, m), 5.51 (1H, t, J=6Hz), 5.06-5.01 (1H, m), 4.59-4.52 (1H, m), 4.28 (2H, br-dd, J=12Hz, 4Hz), 3.95 (2H, br-d, J=5Hz), 2.95 (2H, q, J=8Hz), 2.32-2.25 (2H, m), 1.45-1.41 (12H, m), 1.32 (3H, d, J=7Hz), 1.15 (3H, t, J=7Hz).

(Ejemplo de referencia 34)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-{{4-(5-{1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoil]amino}propilo



La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 14, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo 21 que se describirá abajo (183 mg, 0.369 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-iso-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (210 mg, rendimiento: 87%).

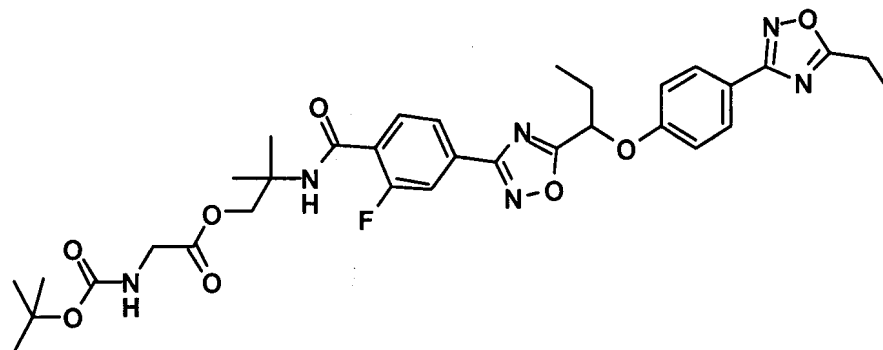
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.20-8.18 (1H, m), 8.02-7.97 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J=11Hz, 2Hz), 7.07 (2H, d, J=9Hz), 6.82-6.77 (1H, m), 5.51 (1H, t, J=6Hz), 5.04-5.00 (1H, m), 4.59-4.52 (1H, m), 4.28 (2H, br-dd, J=12Hz, 4Hz), 3.95 (2H, br-d, J=5Hz), 2.95 (2H, q, J=8Hz), 2.34-2.20 (2H, m), 1.45-1.41 (12H, m), 1.32 (3H, d, J=7Hz), 1.15 (3H, t, J=7Hz).

(Ejemplo de referencia 35)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de 2-{{4-(5-{1-[4-(5-

000070

etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoil]amino}-2-metilpropilo

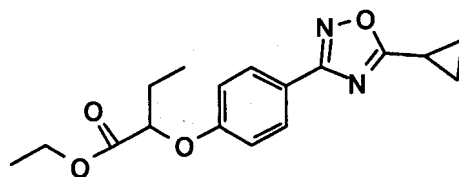


La síntesis se llevó a cabo de la misma manera
 10 que en el ejemplo 14, excepto que se usó el compuesto
 obtenido en el ejemplo 22 que se describirá abajo (355
 mg, 0.697 mmoles) en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-
 1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-
 il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De
 15 esta manera, se obtuvo el compuesto del título (360 mg,
 rendimiento: 77%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.15-8.11 (1H, m),
 8.02-7.96 (3H, m), 7.84 (1H, dd, J=11Hz, 2Hz), 7.07 (2H,
 d, J=9Hz), 6.68-6.65 (1H, m), 5.51 (1H, t, J=6Hz), 5.04-
 20 4.99 (1H, m), 4.42 (2H, s), 3.95 (2H, br-d, J=6Hz), 2.95
 (2H, q, J=8Hz), 2.34-2.20 (2H, m), 1.49 (6H, s,), 1.45-
 1.41 (12H, m), 1.15 (3H, t, J=7Hz).

(Ejemplo de referencia 36)

2-[4-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-
 25 il)fenoxi]butanoato de etilo



La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en
 30 el ejemplo de referencia 5, excepto que el compuesto obtenido en

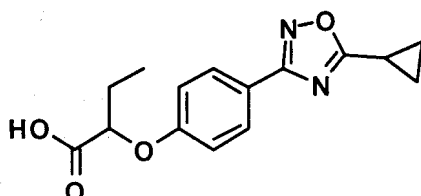
000071

el ejemplo de referencia 4 (4.00 g, 15.0 mmoles) fue usado, y se usó cloruro de ciclopropancarbonilo (1.52 mL, 16.5 mmoles) en lugar de cloruro de ácido isobutírico. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (2.01 g, rendimiento: 42%).

- 5 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.96 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.62 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.26-2.21 (1H, m), 2.04-1.99 (2H, m), 1.31-1.27 (4H, m), 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 37)

- 10 Ácido 2-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoico

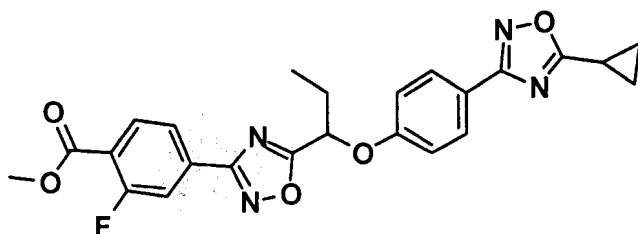


- 15 La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 6, excepto que se usó el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 36 (2.01 g, 6.35 mmoles) en lugar de 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato de etilo. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (1.83 g, rendimiento: 100%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.96 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.68 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.28-2.24 (1H, m), 2.11-2.03 (2H, m), 1.33-1.22 (4H, m), 1.13 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 38)

- 25 4-(5-{1-[4-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo

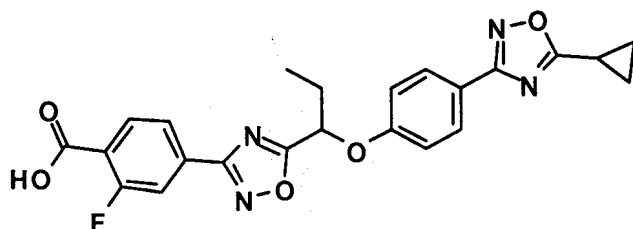


La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 7, excepto que se usó el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 37 (951 mg, 3.30 mmoles) en lugar de ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoico. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (930 mg, rendimiento: 61%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.07-8.03 (1H, m), 7.97 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.94-7.86 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.51 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.97 (3H, s), 2.34-2.20 (3H, m), 1.31-1.21 (4H, m), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 39)

Ácido 4-(5-{1-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propilo}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico



La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 8, excepto que se usó el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 38 (930 mg, 2.00 mmoles) en lugar de 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (900 mg, rendimiento: 100%).

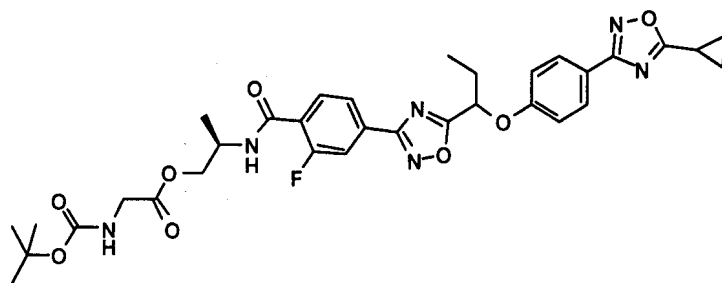
^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.16-8.12 (1H, m), 7.98-7.95 (3H, m), 7.91 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 2Hz), 7.06 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.51 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.34-2.20 (3H, m), 1.31-1.21 (4H, m), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 40)

N-(*tert*-Butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-{[4-(5-{1-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-

000073

oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoil]amino}propilo

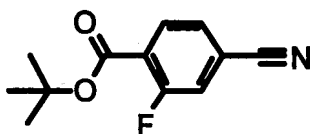


La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de referencia 14, excepto que el compuesto obtenido en el ejemplo 27 que se describirá abajo (243 mg, 0.479 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (260 mg, rendimiento: 82%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.20-8.16 (1H, m), 7.99-7.96 (3H, m), 7.86 (1H, dd, $J=12\text{Hz}$, 2Hz), 7.06 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.82-6.77 (1H, m), 5.50 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.05-5.00 (1H, m), 4.60-4.51 (1H, m), 4.28 (2H, br-dd, $J=12\text{Hz}$, 4Hz), 3.95 (2H, br-d, $J=6\text{Hz}$), 2.34-2.19 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.32 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.29-1.29 (4H, m), 1.14 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 41)

4-Ciano-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo



Dicarbonato de di-*tert*-butilo (145.4 g, 666.2 mmoles) se añadió a una solución en alcohol *tert*-butilico (1,000 mL)-tetrahidrofurano (500 mL) de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (100.0 g, 605.6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y la materia insoluble se removi6 por filtración a través de celite. El solvente se destil6 bajo presión reducida. De esta

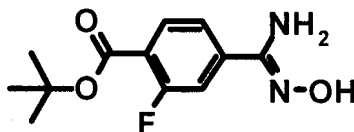
000074

manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título.

(Ejemplo de referencia 42)

4-Amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo

5



10

Una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (60 mL, 100 mmoles) se añadió a una solución en etanol (100 mL)-tetrahidrofurano (50 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 41 (11.0 g, 66.6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y después el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida a 40°C durante dos días. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (150.0 g, rendimiento: 98%).

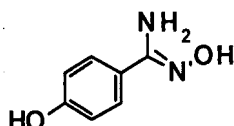
15

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.89 (1H, t, J=8Hz), 7.44 (2H, dd, J=8, 2Hz), 7.39 (2H, dd, J=11, 2Hz), 4.90 (2H, s), 1.60 (9H, s).

(Ejemplo de referencia 43)

20

N',4-Dihidroxibencencarboxiimidamida



25

Una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (13.3 mL, 202 mmoles) se añadió a una solución en etanol (300 mL) de 4-cianofenol (20.0 g, 168 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, posteriormente el solvente se destiló bajo presión reducida, y el resudo resultante se lavó con agua y acetato de etilo. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (21.9 g, rendimiento: 86%).

30

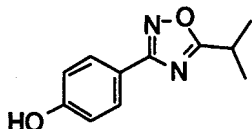
. 000075

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.59 (1H, s), 9.35 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.63 (2H, s).

(Ejemplo de referencia 44)

4-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol

5

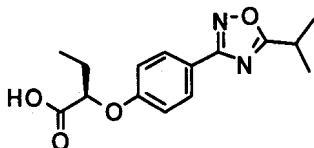


Anhídrido isobutírico (16.6 mL, 99.3 mmoles) se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (150 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 43 (15.0 g, 99.3 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Posteriormente, la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, después se añadió agua a la misma, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y con 10% de salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (10:1, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (18.9 g, rendimiento: 93%).

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.97 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.39 (1H, s), 3.33-3.22 (1H, m), 1.45 (6H, d, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo de referencia 45)

25 Ácido (2R)-2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butírico



30 Una solución en 1,4-dioxano (100 mL) del compuesto

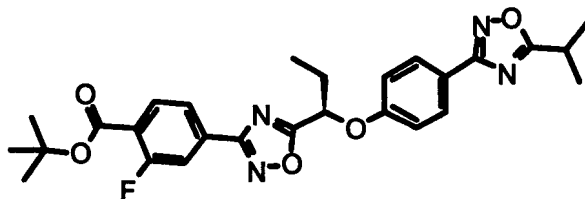
000076

obtenido en el ejemplo de referencia 44 se añadió a una solución en dioxano al 60% (700 mL) de hidruro de sodio (18.8 g, 0.49 moles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió a la mezcla de reacción una solución en dioxano (100 mL) de ácido (S)-2-clorobutírico (18.0 g, 147 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y después se añadió a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añadió a la mezcla ácido clorhídrico 2 N hasta que se obtuviera un valor de pH de 3. La mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo, y la capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (30.5 g, rendimiento: 86%).

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.00 (2H, d, J=9Hz), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 4.69 (1H, t, J=6Hz), 3.32-3.24 (1H, m), 2.08-2.05 (2H, m), 1.45 (6H, d, J=7Hz), 1.13 (3H, t, J=7Hz).

(Ejemplo de referencia 46)

2-Fluoro-4-(5-((1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de *tert*-butilo



25

A una solución en N,N-dimetilformamida (500 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 45 (30.6 g, 105 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (14.2 mg, 105 mmoles) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (40.3 g, 210 mmoles) le fueron añadidos a temperatura ambiente, y la

30

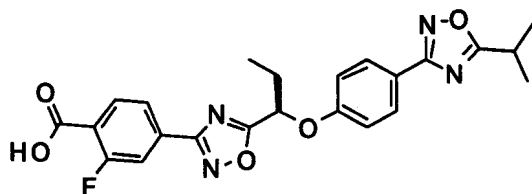
000077

mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 42 (26.8 g, 105 mmoles) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se agitó más durante 4 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y 10% de salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 85:15, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (45.2 g, rendimiento: 84%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.01 (2H, d, J=9Hz), 7.96 (1H, t, J=8Hz), 7.89 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.83 (1H, dd, J=11, 1Hz), 7.07 (2H, d, J=9Hz), 5.50 (1H, t, J=6Hz), 3.31-3.20 (1H, m), 2.36-2.18 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.43 (6H, d, J=7Hz), 1.15 (3H, t, J=7Hz).

(Ejemplo de referencia 47)

Ácido 2-fluoro-4-(5-((1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico



Ácido trifluoroacético (300 mL) se añadió a una solución en diclorometano (100 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 46 (45.2 g, 89.4 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se hirvió azeotrópicamente con tolueno (100 mL) durante dos veces. De esta

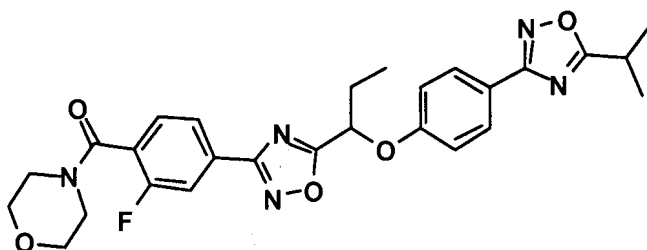
. 000078

manera, el compuesto del título (33.1 g, rendimiento: 82%) fue obtenido.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.13 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.51 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.28-3.23 (1H, m), 2.34-2.20 (2H, m), 1.43 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

(Ejemplo 1)

4-[2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]morfolina



A una solución en cloruro de metileno (1.60 mL) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 8 (70.0 mg, 0.155 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (28.4 mg, 0.186 mmoles) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (35.6 mg, 0.186 mmoles) le fueron añadidos a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió la misma morfolina (16.2 μL , 0.186 mmoles), y la mezcla se agitó durante otra hora más. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (80 mg, rendimiento: 100%).

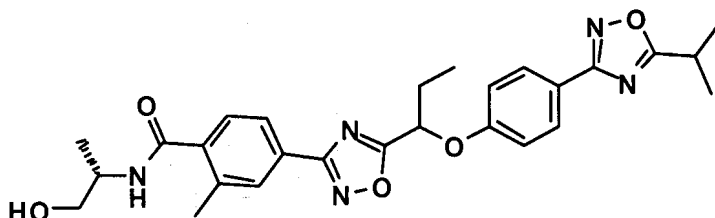
^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.04-7.85 (4H, m), 7.58-7.52 (1H, m), 7.11-7.07 (2H, m), 5.53 (1H, m), 3.90-3.63 (6H, m),

. 000079

3.42-3.23 (3H, m), 2.38-2.22 (2H, m), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz); MS(FAB⁺) m/z: 522 [M+H]⁺.

(Ejemplo 2)

N-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-
1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-
metilbenzamida



La síntesis se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 13 (101 mg, 0.225 mmoles) en lugar de ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico, y se usó (S)-(+)-2-amino-1-propanol (26 µL, 0.338 mmoles) en lugar de morfolina. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (17 mg, rendimiento: 15%).

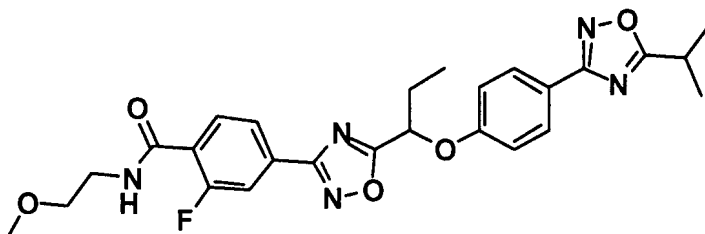
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.04-7.92 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=7Hz), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 6.10-6.00 (1H, br-s), 5.52 (1H, t, J=7Hz), 4.37-4.25 (1H, m), 3.87-3.64 (2H, m), 3.31-3.25 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.38-2.20 (2H, m), 1.70-1.50 (1H, br-s), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.32 (3H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz); MS (ESI) m/z: 507 [M+H]⁺.

(Ejemplo 3)

2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2-metoxietil)benzamida

. 000080

5

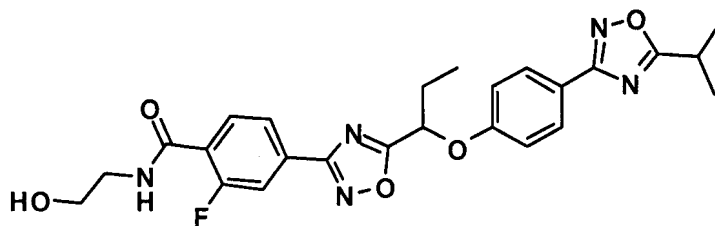


10 el compuesto del título (78 mg, rendimiento: 100%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.23 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.05-7.86 (4H, m), 7.13-7.08 (3H, m), 5.53 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.78-3.59 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.32-3.23 (1H, m), 15 2.38-2.22 (2H, m), 1.46 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$); MS(FAB $^+$) m/z: 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 4)

2-Fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-
1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-
20 il)benzamida



25 La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que etanolamina (11.1 μL , 0.186 mmoles) se usó en lugar de morfolina. De esta manera, el compuesto del título (71 mg, rendimiento: 93%) se obtuvo.

30 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.24 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),

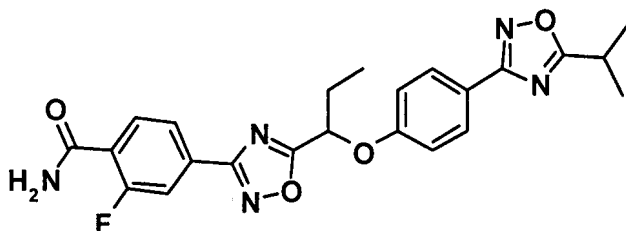
000081

8.05-7.88 (4H, m), 7.12-7.08 (3H, m), 5.53 (1H, d, J=7Hz), 3.93-3.68 (4H, m), 3.31-3.25 (1H, m), 2.36-2.24 (3H, m), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz); MS (FAB⁺) m/z: 496 [M+H]⁺.

5 (Ejemplo 5)

2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

10



15

20

25

30

1,1'-Carbonildiimidazol (20.2 mg, 0.124 mmoles) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (0.50 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (37.5 mg, 0.0829 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Subsecuentemente, una solución de amoniaco acuosa 28% p/p (0.50 mL, cantidad en exceso) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó más durante 10 minutos a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 1:2, v/v). De esta manera, el compuesto del título (37 mg, rendimiento: 100%) se obtuvo.

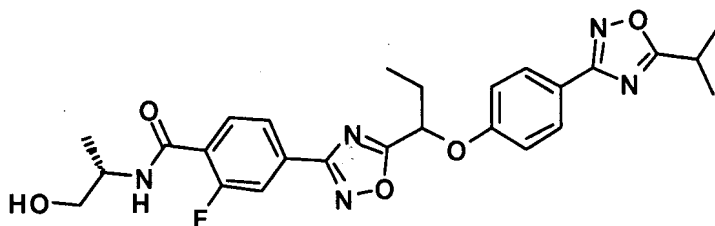
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δppm: 8.27 (1H, t, J=8Hz), 8.07-7.88 (4H, m), 7.11-7.06 (2H, m), 6.76-6.70 (1H, m), 5.97-5.90 (1H, m), 5.54 (1H, d, J=7Hz), 3.31-3.25 (1H, m),

000082

2.38-2.20 (2H, m), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz);
MS (FAB⁺) m/z: 452 [M+H]⁺.

(Ejemplo 6)

2-Fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

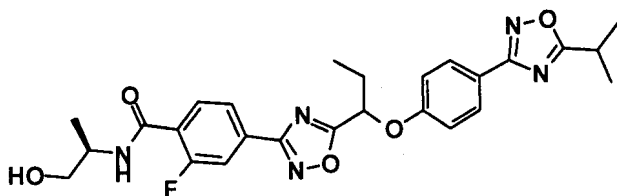


La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que (S)-(-)-2-amino-1-propanol (16.0 µL, 0.273 mmoles) se usó en lugar de morfolina. De esta manera, el compuesto del título (82 mg, rendimiento: 88%) se obtuvo.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.20-7.72 (5H, m), 7.75-7.72 (2H, m), 5.97 (1H, t, J=7Hz), 4.74 (1H, t, J=7Hz), 3.98-3.92 (1H, m), 3.45-3.20 (4H, m), 2.20-2.15 (2H, m), 1.33 (6H, d, J=7Hz), 1.10 (3H, d, J=7Hz), 1.02 (3H, t, J=7Hz); MS (FAB⁺) m/z: 510 [M+H]⁺.

(Ejemplo 7)

2-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo

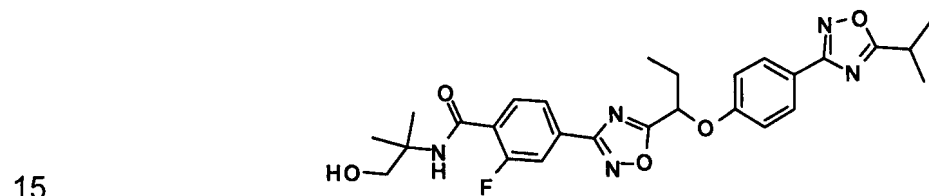
000083

1, excepto que (R)-(-)-2-amino-1-propanol (23.0 μ L, 0.290 mmoles) se usó en lugar de morfolina. De esta manera, el compuesto del título (85 mg, rendimiento: 86%) se obtuvo.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.18 (1H, d, J=8Hz), 7.93 (2H, d, J=9Hz), 7.87-7.73 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=9Hz), 5.99 (1H, t, J=7Hz), 4.75 (1H, t, J=6Hz), 4.03-3.90 (1H, m), 3.48-3.38 (1H, m), 3.37-3.20 (3H, m), 2.22-2.15 (2H, m), 1.34 (6H, d, J=7Hz), 1.11 (3H, d, J=7Hz), 1.02 (3H, t, J=7Hz); MS (FAB⁺) m/z: 510 [M+H]⁺.

(Ejemplo 8)

10 2-Fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoksi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

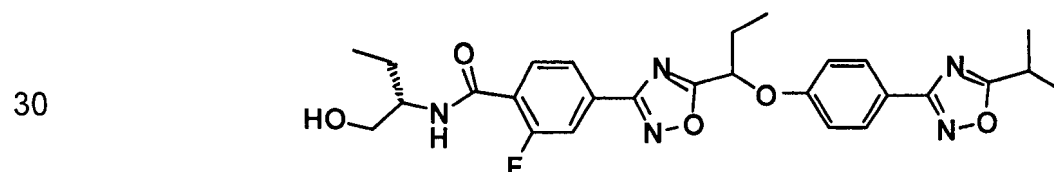


La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que 2-amino-2-metil-1-propanol (29.5 μ L, 0.332 mmoles) se usó en lugar de morfolina. De esta manera, el compuesto del título (82 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo.

20 ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.95-7.70 (7H, m), 7.25-7.20 (2H, m), 5.97 (1H, t, J=7Hz), 4.88 (1H, t, J=6Hz), 3.60-3.42 (2H, m), 3.33-3.25 (1H, m), 2.20-2.13 (1H, m), 1.32 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (6H, s), 1.03 (6H, d, J=7Hz); MS (FAB $^+$) m/z: 524 [M+H] $^+$.

25 (Ejemplo 9)

2-Fluoro-N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



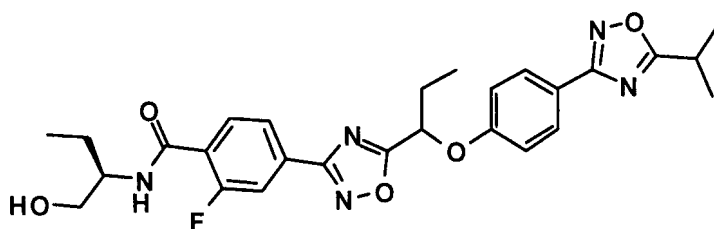
000084

La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que (S)-2-aminobutan-1-ol (42.0 μ L, 0.444 mmoles) se usó en lugar de morfolina. De esta manera, el compuesto del título (147 mg, rendimiento: 63%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.10 (1H, d, J=8Hz), 7.95-7.70 (5H, m), 7.24-7.19 (2H, m), 5.97 (1H, t, J=6Hz), 4.69 (1H, t, J=6Hz), 3.85-3.75 (1H, m), 3.47-3.22 (3H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.69-1.54 (1H, m), 1.41-1.32 (7H, m), 1.42 (3H, t, J=7Hz), 1.09 (3H, t, J=7Hz); MS(FAB $^+$) m/z:524 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 10)

2-Fluoro-N-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



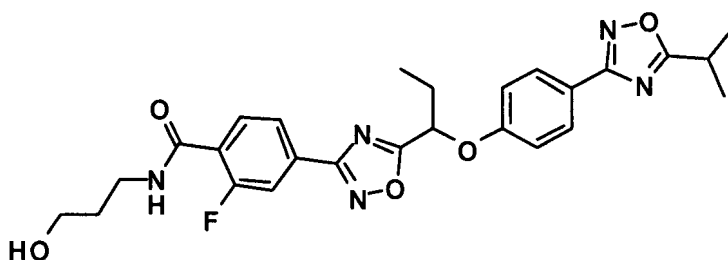
La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que (R)-2-aminobutan-1-ol (16.0 μ L, 0.186 mmoles) se usó en lugar de morfolina. De esta manera, el compuesto del título (297 mg, rendimiento: 86%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 8.23 (1H, t, J=8Hz), 8.05-7.87 (4H, m), 7.13-6.85 (3H, m), 5.53 (1H, d, J=7Hz), 4.21-4.13 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J=11Hz, 4Hz), 3.76 (1H, dd, J=11Hz, 7Hz), 3.31-3.25 (1H, m), 2.38-2.22 (2H, m), 1.80-1.48 (3H, m), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz), 1.07 (3H, t, J=7Hz); MS(FAB $^+$) m/z:524 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 11)

2-Fluoro-N-(3-hidroxipropil)-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

000085

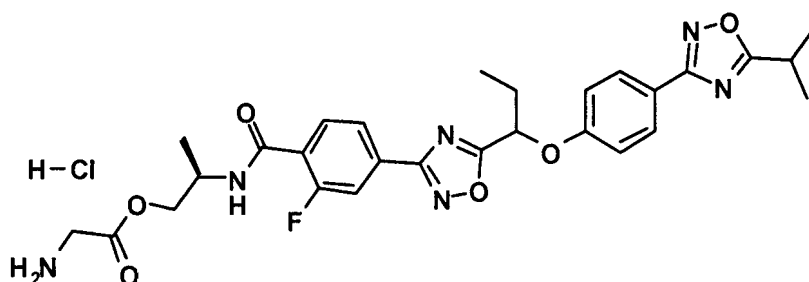


5 La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que 3-amino-1-propanol (50 μ L, 0.663 mmoles) se usó en lugar de morfolina. De esta manera, el compuesto del título (210 mg, rendimiento: 93%) se obtuvo.

10 ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.17 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.01-7.78 (4H, m), 7.24-7.00 (3H, m), 5.47 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.78-3.63 (4H, m), 3.25-3.18 (1H, m), 2.35-2.15 (2H, m), 1.84-1.75 (2H, m), 1.41 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$); MS (ESI) m/z : 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 12)

15 Clorhidrato de glicinato de (2R)-2-([2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoil]amino)propilo



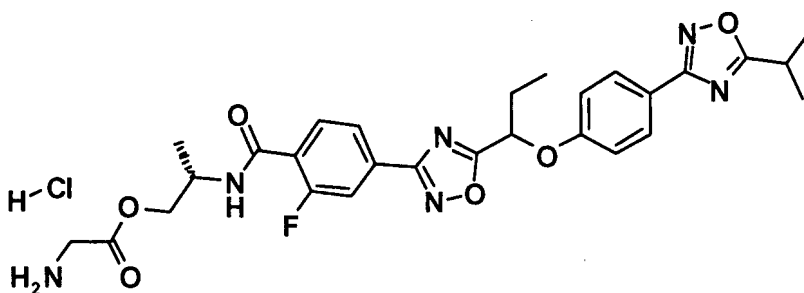
20 Una solución de ácido clorhídrico acuoso 4 M (1.00 mL) se añadió a una solución de acetato de etilo (1.00 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (90.6 mg, 0.136 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El solvente se destiló de la mezcla de reacción bajo presión reducida, y el residuo se lavó con éter dietílico. De esta manera, el compuesto del título (52 mg, rendimiento: 64%) se
30 obtuvo.

000086

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.49 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.36-8.23 (2H, m), 7.95-7.71 (4H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 5.98 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.33-4.07 (3H, m), 3.79 (2H, s), 3.84-3.87 (3H, m), 2.20-2.14 (2H, m), 1.33 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.17 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=7\text{Hz}$); MS (FAB $^+$) m/z : 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 13)

Clorhidrato de glicinato de (2S)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo



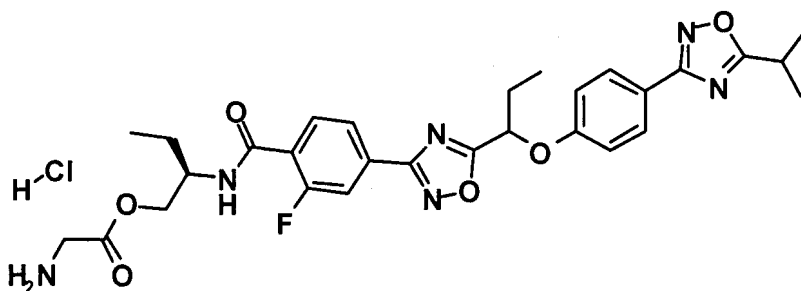
La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 12, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (123 mg, 0.184 mmoles) se usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo. De esta manera, el compuesto del título (63 mg, rendimiento: 57%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.49 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.46-8.23 (2H, m), 7.99-7.71 (4H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 6.04 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.37-4.16 (3H, m), 3.89 (2H, s), 3.84-3.87 (3H, m), 2.20-2.14 (2H, s), 1.39 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.24 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=7\text{Hz}$); MS (FAB $^+$) m/z : 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 14)

Clorhidrato de glicinato de (2R)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}butilo

000087

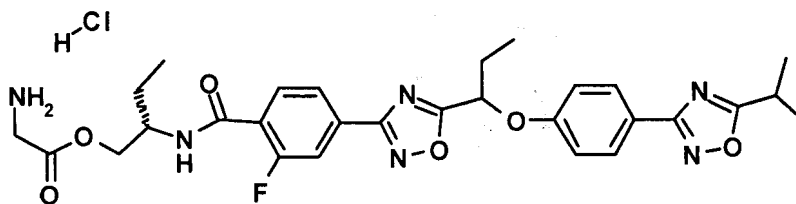


5

La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 12, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (358 mg, 0.523 mmoles) se usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-
 10 2-[[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo. De esta manera, el compuesto del título (308 mg, rendimiento: 95%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.63-8.33 (3H, m),
 15 8.02-7.75 (5H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 6.04 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.37-4.09 (3H, m), 3.83 (2H, s), 2.26-2.21 (2H, m), 1.75-1.49 (2H, m), 1.34 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.36-1.25 (1H, m), 1.13-0.83 (7H, m); MS(FAB $^+$) m/z : 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 15) Clorhidrato de glicinato de (2S)-2-
 20 [[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}butilo



25

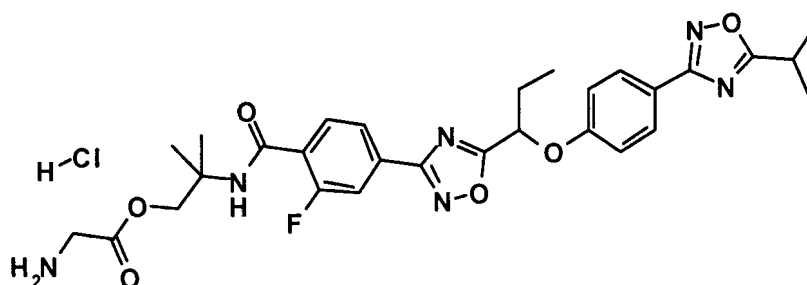
La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 12, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (274 mg, 0.403 mmoles) se usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-
 30 fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3- . 000088

il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo. De esta manera, el compuesto del título (49 mg, rendimiento: 20%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.39-8.22 (3H, m), 8.02-7.75 (4H, m), 7.29-7.27 (2H, m), 6.03 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.37-4.17 (3H, m), 3.85 (2H, s), 2.28-2.19 (2H, m), 1.75-1.55 (2H, m), 1.39 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7\text{Hz}$); MS(ESI) m/z : 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 16)

Clorhidrato de glicinato de 2-{[2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}-2-metilpropilo



La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 12, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (169 mg, 0.523 mmoles) se usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo. De esta manera, el compuesto del título (129 mg, rendimiento: 84%) se obtuvo.

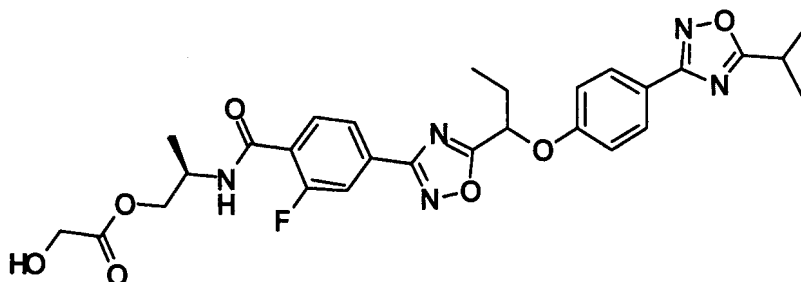
^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.52-8.34 (3H, m), 8.20 (1H, s), 8.01-7.72 (5H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.04 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.40 (2H, s), 3.87 (2H, s), 2.26-2.20 (2H, m), 1.41 (6H, s), 1.38 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.38-1.36 (1H, br-s), 1.09 (3H, t, $J=7\text{Hz}$); MS(FAB $^+$) m/z : 581

000089

[M+H]⁺.

(Ejemplo 17)

Glicolato de (2R)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-
1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-
5 il)benzoil]amino}-2-metilpropilo



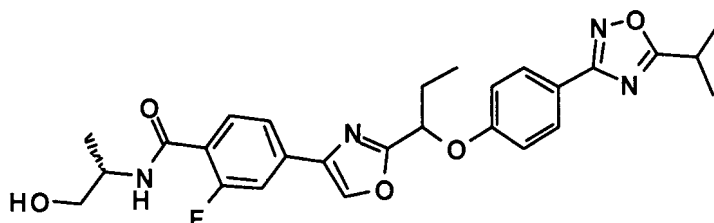
A una solución de tetrahidrofurano (5.00 mL) del
compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (300 mg,
0.505 mmoles), trifenilfosfina (58.3 mg, 0.224 mmoles),
dimedona (46.0 mg, 0.329 mmoles) y
15 tetrakis(trifenilfosfin)paladio (58.4 mg, 0.0505 mmoles) se
añadieron, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura
ambiente. El solvente se destiló de la mezcla de reacción
bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó
mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice
20 (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). De esta manera,
el compuesto del título (252 mg, rendimiento: 77%) se obtuvo.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.49 (1H, d, J=8Hz),
8.00-7.75 (5H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 6.04 (1H, t, J=7Hz), 5.35
(1H, t, J=7Hz), 4.32-4.04 (6H, m), 2.26-2.22 (2H, m), 1.40 (6H,
25 d, J=7Hz), 1.19 (3H, d, J=7Hz), 1.09 (3H, t, J=7Hz); MS (FAB⁺)
m/z: 568 [M+H]⁺.

(Ejemplo 18)

2-Fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(2-{1-[4-(5-
isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,3-oxazol-4-
30 il)benzamida

. 000090



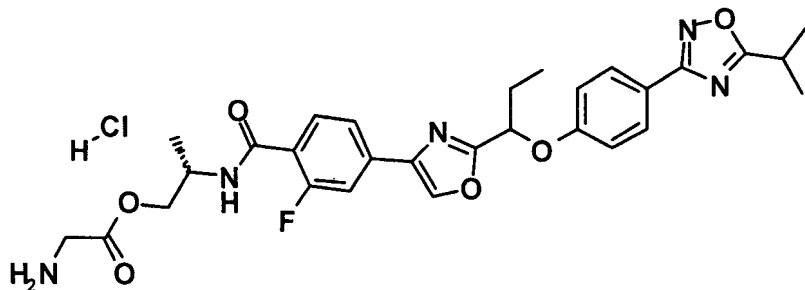
5 La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 (70.0 mg, 0.155 mmoles) se usó en lugar de ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-
10 il)benzoico, y (R)-2-amino-1-propanol (14.4 μ L, 0.186 mmoles) se usó en lugar de morfolina. De esta manera, el compuesto del título (56 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.14 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.03-7.99 (3H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.15-7.10 (2H, m),
15 6.96-6.85 (1H, m), 5.37 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.40-4.32 (1H, m), 3.83 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 4Hz), 3.70 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 6Hz), 3.30-3.25 (1H, m), 2.33-2.16 (3H, m), 1.46 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$) MS(FAB $^+$) m/z : 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 (Ejemplo 19)

Clorhidrato de glicinato de (2S)-2-{{[2-fluoro-4-(2-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,3-oxazol-4-il)benzoil]amino}propilo

25



La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 12, excepto que el compuesto obtenido
30

000991

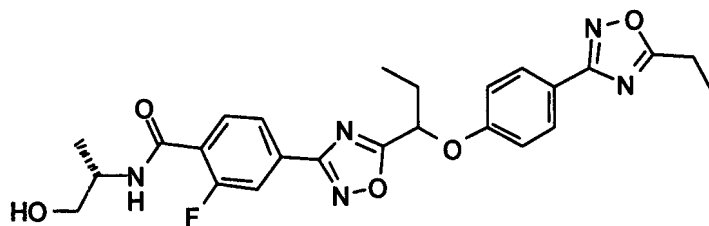
en el Ejemplo de Referencia 28 (123 mg, 0.184 mmoles) se usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-[[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-

5 il)benzoil]amino}propilo. De esta manera, el compuesto del título (19 mg, rendimiento: 85%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.73-8.57 (2H, br-s), 8.00-7.88 (4H, m), 7.46-7.02 (5H, m), 5.32 (1H, t, J=7Hz), 4.47-4.05 (4H, m), 3.30-3.19 (1H, m), 2.33-2.09
10 (5H, m), 1.43 (6H, d, J=7Hz), 1.31-1.25 (2H, m), 1.07 (3H, t, J=7Hz); MS(FAB $^+$) m/z: 566 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 20)

4-(5-{1-[4-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-
15 metiletil]benzamida



20 La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 6, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 32 (300 mg, 0.684 mmoles) se usó en lugar de ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-
25 il)benzoico. De esta manera, el compuesto del título (280 mg, rendimiento: 83%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.18 (1H, t, J=8Hz), 8.00-7.82 (4H, m), 7.08-6.86 (3H, m), 5.49 (1H, t, J=7Hz), 4.38-4.27 (1H, m), 3.83-3.62 (2H, m), 2.93 (2H, q, J=7Hz), 2.48-2.40 (1H, br-s), 2.33-2.15 (2H, m), 1.41
30

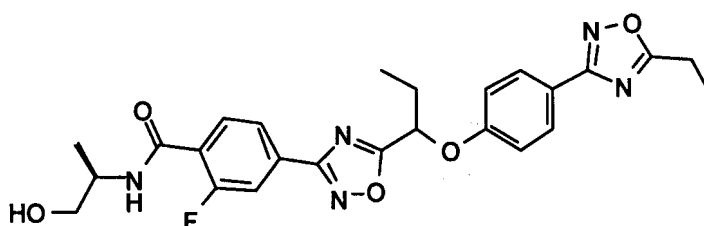
000092

(3H, t, J=7Hz), 1.30 (3H, d, J=7Hz), 0.86 (3H, t, J=7Hz);
MS (ESI) m/z: 497 [M+H]⁺.

5

(Ejemplo 21) 4-(5-{1-[4-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

10



La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 7, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 32 (300 mg, 0.684 mmoles) se usó en lugar de ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico. De esta manera, el compuesto del título (183 mg, rendimiento: 54%) se obtuvo.

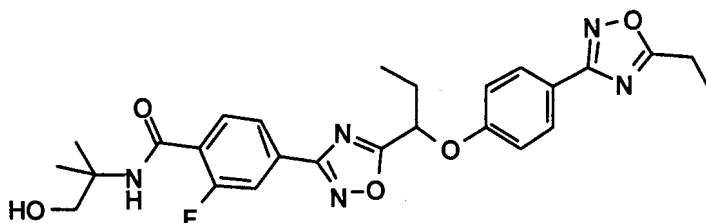
20

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δppm: 8.18 (1H, t, J=8Hz), 8.02-7.81 (4H, m), 7.08-6.86 (3H, m), 5.49 (1H, t, J=7Hz), 4.39-4.26 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J=11Hz, 4Hz), 3.66 (1H, dd, J=11Hz, 7Hz), 2.93 (2H, q, J=7Hz), 2.34-2.20 (2H, m), 1.61 (1H, br-s), 1.41 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (3H, d, J=7Hz), 1.13 (3H, t, J=7Hz); MS (ESI) m/z: 497 [M+H]⁺.

25

(Ejemplo 22)

4-(5-{1-[4-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-
 5 1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-
 dimetiletil)benzamida

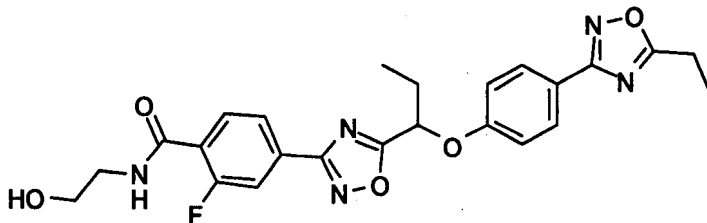


La síntesis se llevó a cabo en la misma forma
 que en el Ejemplo 8, excepto que el compuesto obtenido en
 el Ejemplo de Referencia 32 (400 mg, 0.912 mmoles) se usó
 en lugar de ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-
 15 oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-
 il)benzoico. De esta manera, el compuesto del título
 (355 mg, rendimiento: 76%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.13 (1H, t, $J=7\text{Hz}$),
 8.01-7.80 (4H, m), 7.08-6.83 (3H, m), 5.49 (1H, t,
 20 $J=7\text{Hz}$), 4.39-4.26 (1H, br-s), 3.70 (2H, s), 2.93 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 2.36-2.15 (2H, m), 1.43-1.37 (9H, m), 1.13 (3H,
 t, $J=7\text{Hz}$); MS (ESI) m/z : 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 23)

4-(5-{1-[4-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-
 25 1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-
 dimetiletil)benzamida



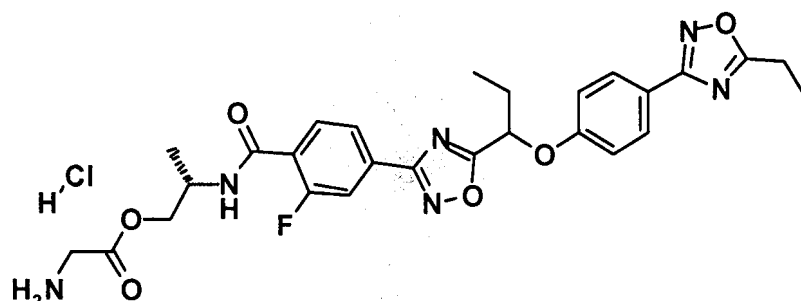
000094

La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 4, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 32 (200 mg, 0.456 mmoles) se usó en lugar de ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico. De esta manera, el compuesto del título (157 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.20 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.00-7.83 (4H, m), 7.24-6.98 (3H, m), 5.49 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.89-3.63 (4H, m), 2.93 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.35-2.15 (2H, m), 1.60-1.52 (1H, br-s), 1.41 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$); MS (ESI) m/z : 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 24)

Clorhidrato de glicinato de (2S)-2-{[4-(5-{1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoyl]amino}propilo



La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 12, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 33 (360 mg, 0.552 mmoles) se usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo. De esta manera, el compuesto

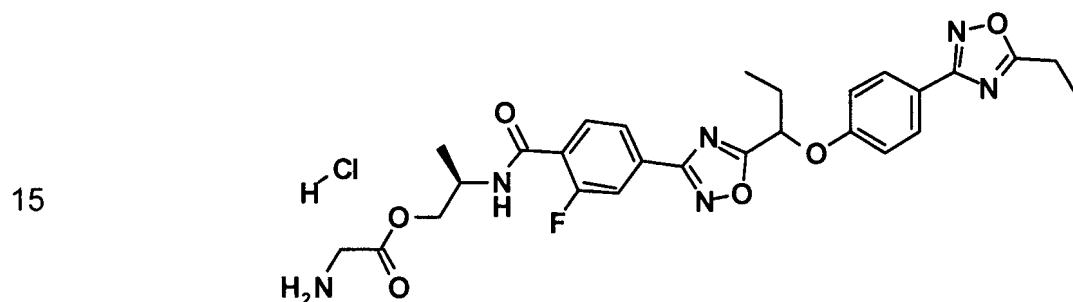
. 000095

del título (244 mg, rendimiento: 75%) se obtuvo.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.54 (1H, d, J=8Hz),
8.46-8.23 (2H, m), 7.99-7.71 (5H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 5.99
(1H, t, J=7Hz), 4.37-4.08 (3H, m), 3.78 (2H, s), 3.43-3.34 (1H,
5 m), 2.92 (2H, q, J=7Hz), 2.24-2.14 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7Hz),
1.19 (3H, d, J=7Hz), 1.04 (3H, t, J=7Hz); MS (ESI) m/z: 554
[M+H]⁺.

(Ejemplo 25)

Clorhidrato de glicinato de (2R)-2-{{[4-(5-{1-[4-
10 (5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxil]propil}-1,2,4-
oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoil]amino}propilo



La síntesis se llevó a cabo en la misma forma
que en el Ejemplo 12, excepto que el compuesto obtenido
20 en el Ejemplo de Referencia 34 (210 mg, 0.322 mmoles) se
usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicinato de (2R)-
2-{{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-
il)fenoxil]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-
il)benzoil]amino}propilo. De esta manera, el compuesto
25 del título (170 mg, rendimiento: 90%) se obtuvo.

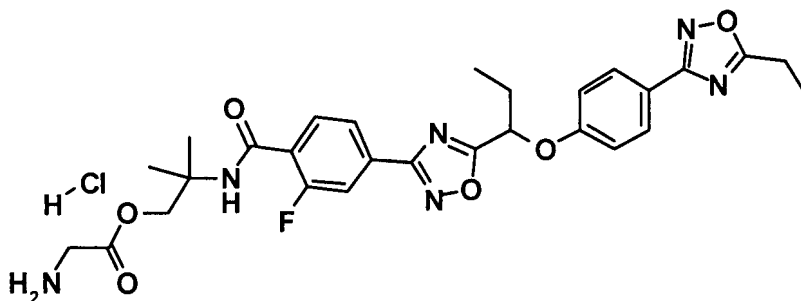
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.54 (1H, d,
J=8Hz), 8.46-8.23 (3H, m), 7.95-7.74 (5H, m), 7.27-7.19
(2H, m), 6.00 (1H, t, J=7Hz), 4.37-4.08 (3H, m), 3.78
(2H, s), 2.97 (2H, q, J=7Hz), 2.24-2.14 (2H, m), 1.30
30 (3H, t, J=7Hz), 1.19 (3H, d, J=7Hz), 1.04 (3H, t, J=7Hz);

. 000096

MS (ESI) m/z: 554 [M+H]⁺.

(Ejemplo 26)

Clorhidrato de glicinato de 2-{{[4-(5-{1-[4-(5-Etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoil]amino}-2-metilpropilo



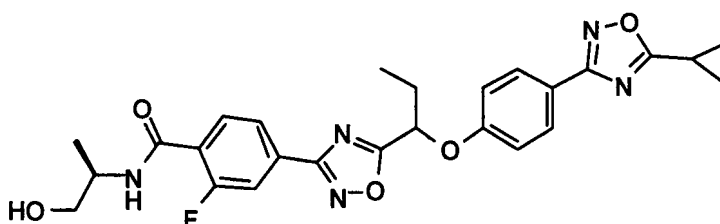
La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 12, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 35 (360 mg, 0.539 mmoles) se usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicinato de (2R)-2-{{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo. De esta manera, el compuesto del título (224 mg, rendimiento: 69%) se obtuvo.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.50-8.40 (2H, br-s), 8.20 (1H, s), 8.00-7.24 (7H, m), 6.04 (1H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.66-3.60 (1H, m), 3.01 (2H, q, J=7Hz), 2.26-2.20 (2H, m), 1.50 (6H, s), 1.35 (3H, t, J=7Hz), 1.09 (3H, t, J=7Hz); MS (ESI) m/z: 568 [M+H]⁺.

(Ejemplo 27)

4-(5-{1-[4-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

. 000097



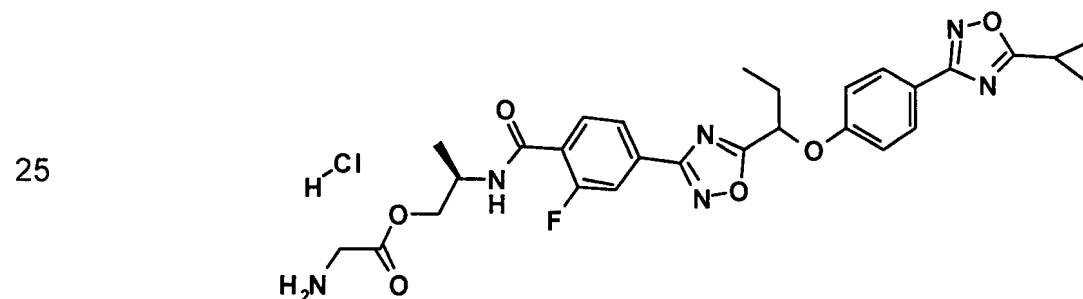
5

La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 7, excepto que el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 39 (357 mg, 0.797 mmoles) se usó en lugar de ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-
10 1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico. De esta manera, el compuesto del título (280 mg, rendimiento: 69%) se obtuvo.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δppm: 8.18 (1H, t, J=8Hz), 8.00-7.79 (4H, m), 7.05-6.84 (3H, m), 5.48 (1H, t, J=7Hz), 4.37-4.25 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J=11Hz, 4Hz), 3.66 (1H, dd, J=11Hz, 7Hz), 2.33-2.15 (3H, m), 1.73-1.65 (1H, br-s), 1.32-1.02 (10H, m); MS (ESI) m/z: 509 [M+H]⁺.

(Ejemplo 28)

20 Clorhidrato de glicinato de (2R)-2-{{[4-(5-{1-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoil]amino}propilo



Ácido trifluoroacético (1.00 mL) se añadió a una
solución de cloruro de metileno (1.00 mL) del compuesto
30 obtenido en el Ejemplo de Referencia 40 (260 mg, 0.391
000098

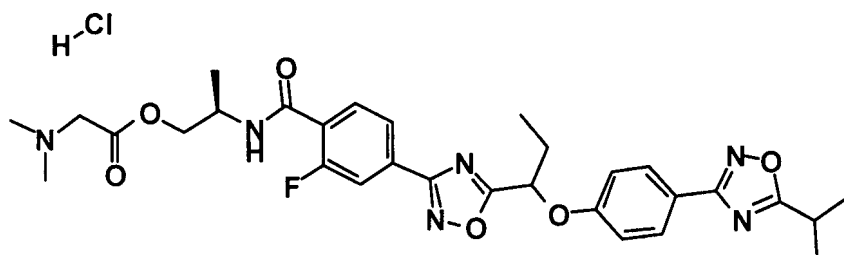
mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces
5 con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó una vez con salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de
10 sílice (acetato de etilo:methanol = 9:1 → 4:1, v/v). A una solución de acetato de etilo (500 µL) del glicinato de
de (2R)-2-{{[4-(5-{1-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoyl]amino}propilo resultante (187 mg, 0.331 mmoles), se
15 añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (248 µL, 0.994 mmoles), y el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo resultante, y la mezcla se filtró. De esta manera, el compuesto del título (170 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo.

20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 8.52 (1H, d, J=8Hz), 8.34-8.28 (3H, m), 7.93-7.71 (5H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 5.99 (1H, t, J=7Hz), 4.35-4.09 (3H, m), 3.80 (2H, s), 2.43-2.12 (3H, m), 1.30-1.02 (10H, m); MS (ESI) m/z: 566 [M+H]⁺.

(Ejemplo 29)

25 Clorhidrato de N,N-dimetilglicinato de (2R)-2-{{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoyl]amino}propilo

. 000099



5

10

15

La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo de Referencia 14, excepto que N,N-dimetilglicina (68.0 mg, 0.659 mmoles) se usó en lugar de N-(tert-butoxicarbonil)glicina, y de esta manera se obtuvo N,N-dimetilglicinato de (2R)-2-{[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propil}. Una solución de ácido clorhídrico acuoso 4 M (1.00 mL) se añadió a la misma, y el solvente se destiló de la mezcla de reacción bajo presión reducida. De esta manera, el compuesto del título (280 mg, 52%) se obtuvo.

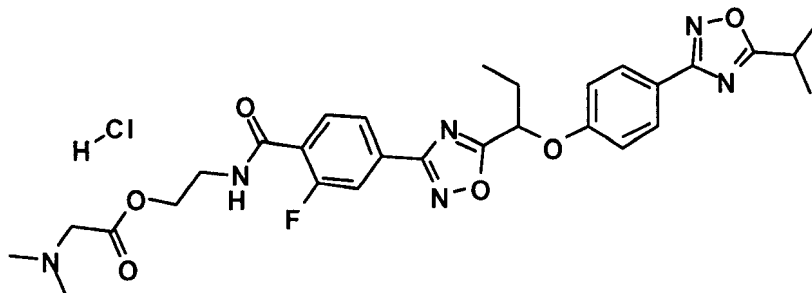
20

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.3-10.2 (1H, br-s), 8.55 (1H, d, J=8Hz), 7.97-7.71 (5H, m), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 6.00 (1H, t, J=7Hz), 4.38-3.27 (5H, m), 3.34-3.29 (1H, m), 2.82 (6H, s), 2.23-2.13 (2H, m), 1.18 (6H, d, J=7Hz), 1.20 (3H, d, J=7Hz), 1.10-1.00 (3H, m) ; MS (ESI) m/z: 596 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 30)

25

Clorhidrato de N,N-dimetilglicinato de 2-{[2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}etilo



30

000100

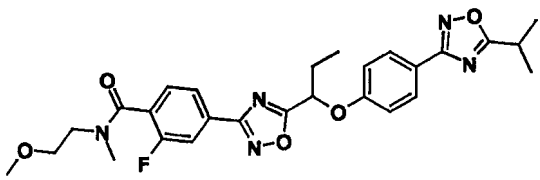
La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el Ejemplo 29, excepto que el compuesto obtenido en Ejemplo 4 (390 mg, 0.787 mmoles) se usó en lugar de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida. De esta manera, el compuesto del título (363 mg, rendimiento: 74%) se obtuvo.

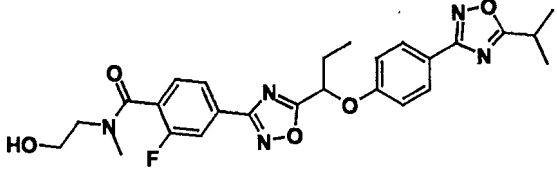
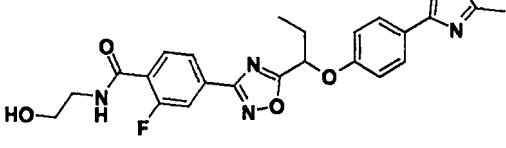
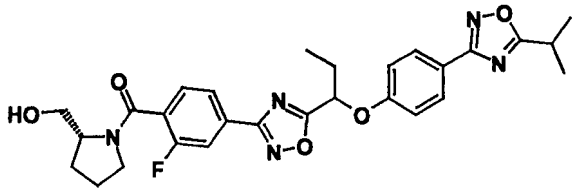
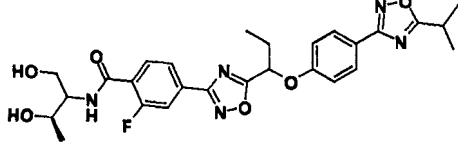
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.3-10.2 (1H, br-s), 8.72-8.65 (1H, m), 7.95-7.76 (5H,m), 7.21 (2H, d, J=8Hz), 5.85 (1H, t, J=7Hz), 4.29 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, s), 3.58-3.56 (2H, m), 3.28-3.26 (1H, m), 2.80 (6H, s), 2.20-2.13 (2H, m), 1.33 (6H, d, J=7Hz), 1.03 (3H, t, J=7Hz); MS (ESI) m/z: 582 [M+H]⁺.

Los compuestos de los Ejemplos 31 a 66 se obtuvieron al hacer referencia a los Ejemplos de Referencia y Ejemplos descritos arriba.

. 000101

Tabla 1

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
31		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.05-7.83 (4H, m), 7.56-7.48 (1H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 5.54 (1H, t, J=7Hz), 3.80-3.68 (2H, m), 3.46-3.39 (4H, m), 3.32-3.25 (2H, m), 3.19 (1H, s), 3.02 (2H, s), 2.38-2.20 (2H, m), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz); MS (FAB ⁺) m/z: 524 [M+H] ⁺ .

32		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.05-7.83 (4H, m), 7.56-7.48 (1H, m), 7.10-7.09 (2H, m), 5.54 (1H, t, J=7Hz), 3.96-3.71 (3.5H, t, J=7Hz), 3.41 (0.5H, t, J=7Hz), 3.32-3.25 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.38-2.20 (2H, m), 1.47 (6H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz). MS (FAB ⁺) m/z: 510 [M+H] ⁺ .
33		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.43-8.35 (1H, M), 7.94-7.92 (5H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 5.97 (1H, t, J=7Hz), 4.72 (1H, t, J=6Hz), 3.52-3.25 (4H, m), 2.62-2.41 (3H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.02 (3H, t, J=3Hz).
34		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.00-7.82 (3H, m), 7.67 (1H, t, J=7Hz), 7.27 (2H, d, J=9Hz), 6.03 (1H, t, J=7Hz), 4.86 (0.75H, t, J=6Hz), 4.73 (0.25H, t, J=6Hz), 4.21-4.11 (1H, m), 3.69-3.09 (6H, m), 2.26-2.20 (2H, m), 2.00-1.74 (4H, m), 1.39 (6H, d, J=7Hz), 1.08 (3H, t, J=7Hz).
35		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.00-7.83 (6H, m), 7.28 (2H, d, J=7Hz), 6.03 (1H, t, J=7Hz), 4.75-4.69 (2H, m), 4.01-3.85 (2H, m), 3.64-3.32 (3H, m), 2.26-2.20 (2H, m), 1.39 (6H, d, J=7Hz), 1.13-1.05 (6H, m).

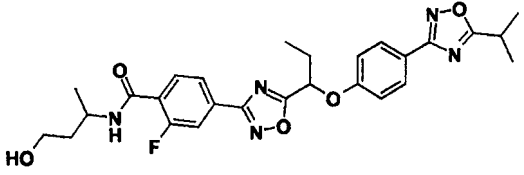
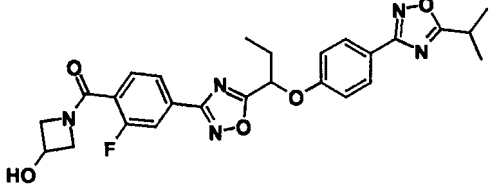
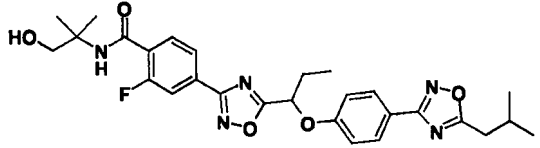
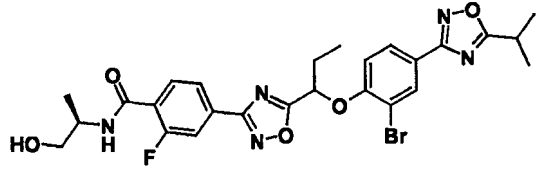
36		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.30 (1H, d, J=7Hz), 7.92-7.68 (4H, m), 7.21 (2H, d, J=8Hz), 5.97 (1H, t, J=7Hz), 4.12-3.99 (1H, m), 3.60-3.25 (5H, m), 2.20-2.13 (2H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.33 (6H, d, J=7Hz), 1.02 (3H, t, J=7Hz), 1.00 (3H, d, J=7Hz).
37		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.43 (1H, d, J=3Hz), 8.23 (1H, t, J=8Hz), 8.23-7.98 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.00-6.90 (1H, m), 5.56 (1H, t, J=7Hz), 4.40-4.30 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J=10Hz, 4Hz), 3.84 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 3.06-3.04 (2H, m), 2.27-2.55 (4H, m), 1.19 (3H, t, J=7Hz), 1.00 (6H, d, J=7Hz).

Tabla 2

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
38		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.18 (1H, t, J=8Hz), 8.07-7.83 (3H, m), 7.87-7.82 (1H, m), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 6.90-6.82 (1H, m), 5.54 (1H, t, J=7Hz), 3.75 (2H, s), 2.83 (2H, d, J=7Hz), 2.37-2.20 (3H, m), 1.46 (6H, s), 1.18 (3H, t, J=7Hz), 1.06 (6H, d, J=7Hz).
39		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.30 (1H, s), 8.24 (1H, t, J=8Hz), 8.03-7.87 (3H, m), 7.02 (1H, d, J=7Hz), 6.95-6.91 (1H, m), 5.54 (1H, t, J=7Hz), 4.41-4.31 (1H, m), 3.86-3.63 (2H, m), 3.31-3.26 (1H, m), 2.45-2.25 (2H, m), 1.75-1.50 (1, br-s), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.35 (3H, d, J=7Hz), 1.23 (3H, t, J=7Hz); MS (FAB ⁺) m/z: 588 [M+H] ⁺ .

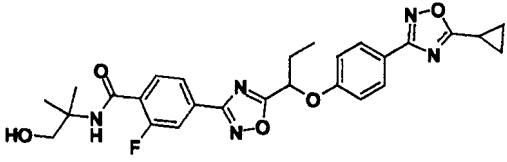
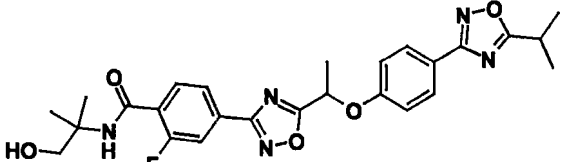
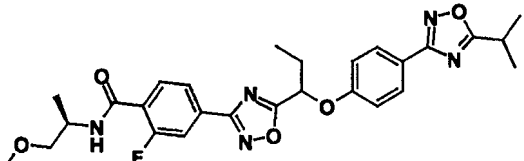
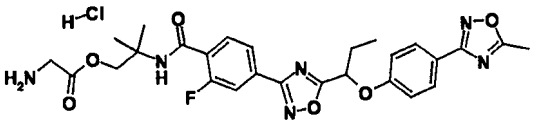
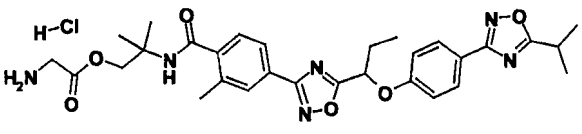
40		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.16 (1H, t, J=8Hz), 7.95-7.80 (4H, m), 7.03 (2H, d, J=8Hz), 6.82-6.79 (1H, m), 5.48 (1H, t, J=7Hz), 4.30-4.17 (1H, br-s), 3.70 (2H, s), 2.31-2.10 (3H, m), 1.70-1.50 (1H, br-s), 1.55 (6H, s), 1.41-1.10 (6H, m); MS(FAB ⁺) m/z: 523 [M+H] ⁺ .
41		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.16 (1H, t, J=8Hz), 7.95-7.80 (4H, m), 7.03 (2H, d, J=8Hz), 6.82-6.79 (1H, m), 5.71 (1H, q, J=7Hz), 4.30-4.17 (1H, br-s), 3.70 (2H, s), 1.89 (3H, d, J=7Hz), 1.70-1.50 (1H, br-s), 1.55-1.52 (12H, m).
42		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.22 (1H, t, J=8Hz), 8.07-7.99 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J=12Hz, 1Hz), 7.12-6.94 (3H, m), 5.53 (1H, t, J=7Hz), 4.47-4.39 (1H, m), 3.58-3.46 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.32 (1H, m), 2.37-2.22 (2H, m), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.33 (3H, d, 8Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz).
43		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.10 (1H, s), 7.95-7.65 (5H, m), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 5.99 (1H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.29-3.27 (3H, m), 2.60 (3H, s), 2.20-2.10 (2H, m), 1.35 (6H, s), 1.04 (3H, t, J=7Hz).
44		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.40-8.30 (2H, br-s), 7.98 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8Hz), 7.90-7.84 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 7.27 (2H, d, J=8Hz), 6.02 (1H, t, J=7Hz), 4.47 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.35-3.30 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.25-2.21 (2H, m), 1.37-1.36 (12H, m), 1.10-1.06 (3H, m). MS(FAB ⁺) m/z: 578 [M+H] ⁺ .

Tabla 3

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
45		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.30-8.20 (2H, br-s), 7.92-7.81 (5H, m), 7.62-7.56 (1H, m), 7.22-7.19 (2H, m), 5.98 (1H, t, J=7Hz), 4.40-4.18 (2H, m), 3.78-3.73 (4H, m), 3.48-3.42 (1H, m), 3.01 (1.5H, s), 2.87 (1.5H, s), 2.20-2.14 (2H, m), 1.33 (6H, d, J=7Hz), 1.02 (3H, t, J=7Hz).
46		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.49-8.22 (3H, m), 7.92-7.73 (5H, m), 7.22-7.19 (2H, m), 5.98 (1H, t, J=7Hz), 4.27-4.10 (4H, m), 3.79 (2H, s), 2.60 (3H, s), 2.20-2.14 (2H, m), 1.16 (3H, d, J=7Hz), 1.04 (3H, t, J=7Hz).
47		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.50-7.50 (8H, m), 7.22-7.19 (2H, m), 5.98 (1H, t, J=7Hz), 4.27-4.10 (4H, m), 3.79 (2H, s), 2.47 (3H, s), 2.20-2.14 (2H, m), 1.16 (3H, d, J=7Hz), 1.01 (3H, t, J=7Hz).
48		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.55-8.43 (3H, m), 7.92-7.71 (4H, m), 7.20 (2H, d, J=8Hz), 5.97 (1H, t, J=7Hz), 4.26-4.11 (3H, m), 3.78-3.76 (2H, m), 2.82 (2H, d, J=7Hz).

000105

000106

Tabla 4

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
52		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.50-8.35 (4H, m), 7.92-7.71 (5H, m), 7.24 (2H, d, J=8Hz), 5.97 (1H, t, J=7Hz), 4.26-4.11 (3H, m), 3.78 (2H, s), 2.97 (2H, q, J=7Hz), 2.17-2.08 (2H, m), 1.66-1.40 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7Hz), 1.04 (3H, t, J=7Hz), 0.91 (3H, t, J=7Hz); MS (FAB ⁺) m/z: 568 [M+H] ⁺ .
53		¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD) δppm: 7.98-7.75 (5H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 5.78 (1H, t, J=7Hz), 4.58 (1H, q, J=7Hz), 4.25-4.14 (2H, m), 3.84-3.83 (2H, m), 3.29 (4H, m), 2.95 (2H, q, J=7Hz), 2.28-2.21 (2H, m), 1.99-1.91 (1H, m), 1.39 (3H, t, J=7Hz), 1.15-1.00 (9H, m).
54		¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD) δppm: 8.42-8.40 (1H, m), 7.99-7.70 (8H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 5.76 (1H, t, J=7Hz), 4.44 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 4.33-4.22 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=10Hz, 7Hz), 3.85 (2H, s), 2.93 (2H, q, J=8Hz), 2.29-2.15 (2H, m), 1.73-1.49 (2H, m), 1.37 (3H, t, J=8Hz), 1.10 (3H, t, J=7Hz), 1.02 (3H, t, J=7Hz).
55		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.24-8.15 (3H, m), 7.90-7.67 (5H, m), 7.21 (2H, d, J=7Hz), 5.98 (1H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, s), 3.84 (2H, s), 2.39-2.14 (4H, m), 1.36 (6H, s), 1.27-1.01 (7H, m); MS (FAB ⁺) m/z: 580 [M+H] ⁺ .

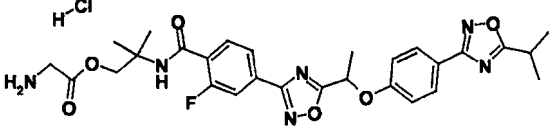
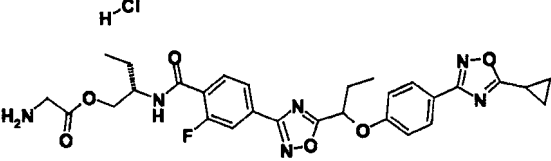
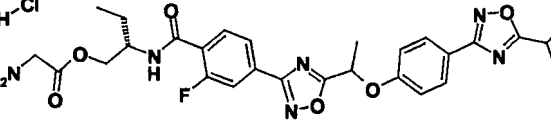
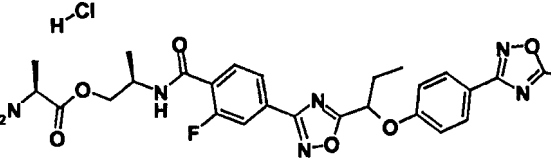
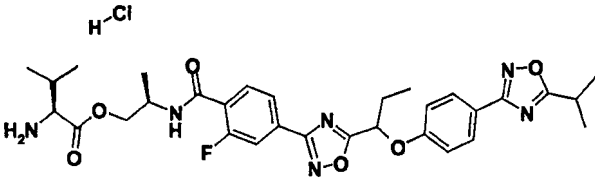
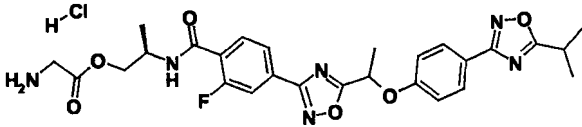
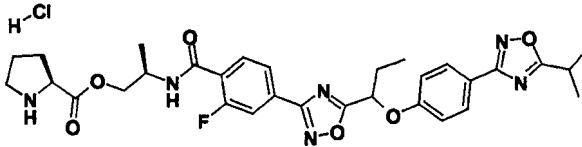
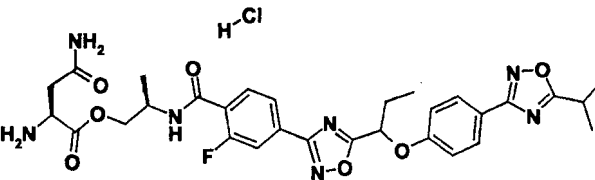
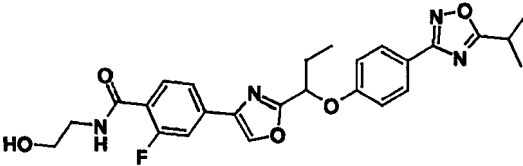
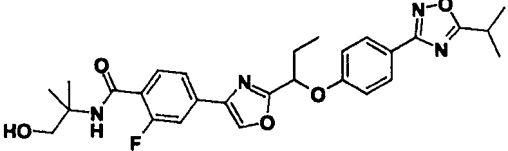
56		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.24-8.15 (3H, m), 7.02-7.74 (5H, m), 7.21 (2H, d, J=7Hz), 6.21 (1H, q, J=7Hz), 4.45 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.39-3.14 (2H, m), 1.86 (3H, d, J=7Hz), 1.40-1.30 (12H, m).
57		¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD) δppm: 8.01-7.79 (5H, m), 7.18 (2H, d, J=8Hz), 5.82 (1H, t, J=7Hz), 4.80-4.75 (4H, m), 4.51 (1H, dd, J=10Hz, 4Hz), 4.38-4.29 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J=10Hz, 7Hz), 3.87 (2H, s), 2.34-2.26 (3H, m), 1.78-1.58 (2H, m), 1.33-1.23 (4H, m), 1.16 (3H, t, J=7Hz), 1.08 (3H, t, J=7Hz).
58		¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD) δppm: 8.04-7.79 (5H, m), 7.218 (2H, d, J=8Hz), 6.02 (1H, q J=7Hz), 4.80-4.75 (4H, m), 4.51 (1H, dd, J=10Hz, 4Hz), 4.38-4.29 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J=10Hz, 7Hz), 3.88 (2H, s), 3.47-3.42 (1H, m), 1.91 (3H, d, J=7Hz), 1.78-1.59 (2H, m), 1.46 (6H, d, J=7Hz), 1.07 (3H, t, J=7Hz).

Tabla 5

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
59		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.84-8.55 (3H, m), 7.94-7.74 (5H, m), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 6.00 (1H, q, J=7Hz), 4.37-4.02 (4H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 2.22-2.15 (2H, m), 1.40 (3H, d, J=7Hz), 1.34 (6H, d, J=7Hz), 1.22-1.19 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7Hz) ; MS (FAB ⁺) m/z: 582 [M+H] ⁺ .

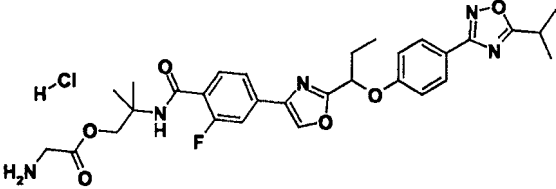
5	60		$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6) δppm : 8.58-8.45 (3H, m), 7.94-7.73 (5H, m), 7.23 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.00 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.32-4.13 (3H, m), 3.90 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 3.39-3.34 (1H, m), 2.24-2.13 (3H, m), 1.35 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.19 (4H, m), 1.06-0.82 (9H, m); MS(FAB $^+$) m/z : 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10	61		$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CD_3OD) δppm : 7.97-7.73 (9H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 5.95 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.53-4.09 (3H, m), 3.82 (2H, s), 3.43-3.41 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.39 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.26 (3H, d, $J=7\text{Hz}$).
15	62		$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6) δppm : 8.52-8.50 (1H, m), 7.94-7.73 (5H, m), 7.23 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.00 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.40-4.05 (4H, m), 3.34-3.15 (2H, m), 2.27-1.86 (6H, m), 1.35 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.15 (4H, m), 1.04 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).
20	63		$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6) δppm : 9.00-8.93 (2H, br-s), 8.54 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94-7.77 (5H, m), 7.23 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.99 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.54 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.34-4.17 (3H, m), 3.35-3.19 (4H, m), 2.22-2.15 (2H, m), 1.38 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.20 (3H, m), 1.04 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).
25	64		$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δppm : 8.16 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.03-7.99 (3H, m), 7.61-7.55 (2H, m), 7.25-7.09 (3H, m), 5.37 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.89 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.70 (2H, q, $J=5\text{Hz}$), 3.30-3.25 (1H, m), 2.31-2.07 (2H, m), 1.53-1.50 (1H, m), 1.46

5

		(6H, d, J=7Hz), 1.12 (3H, t, J=7Hz). MS (FAB ⁺) m/z: 495 [M+H] ⁺ .
65		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δppm: 8.10 (1H, t, J=8Hz), 8.03-7.99 (3H, m), 7.61-7.55 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 6.87-6.85 (1H, m), 5.37 (1H, t, J=7Hz), 3.74 (2H, t, J=5Hz), 3.30-3.25 (1H, m), 2.31-2.14 (2H, m), 1.53-1.50 (1H, m), 1.47-1.45 (12H, m), 1.12 (3H, t, J=7Hz). MS (FAB ⁺) m/z: 523 [M+H] ⁺ .

10

Tabla 6

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
66		¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δppm: 8.48-8.30 (2H, m), 8.00-7.92 (3H, m), 7.73-7.61 (3H, m), 7.25 (2H, d, J=9Hz), 5.69 (1H, t, J=7Hz), 4.44 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.22-2.12 (2H, m), 1.41 (6H, s), 1.39 (6H, d, J=7Hz), 1.09-1.02 (6H, m). MS (FAB ⁺) m/z: 580 [M+H] ⁺ .

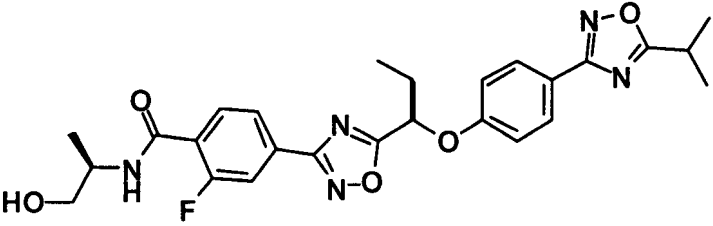
15

(Ejemplo 67)

20

2-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{(1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida

25



30

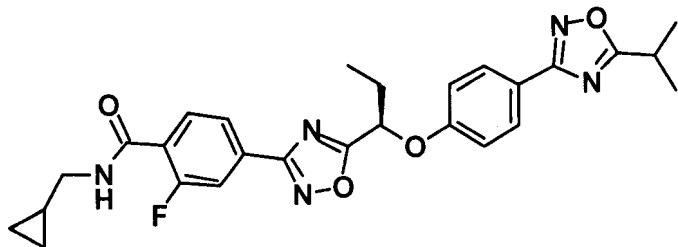
A una solución de N,N-dimetilformamida (2 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 47 (100 mg, 0.222 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (29.9 mg, 0.222 mol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (127.4 mg, 0.665 mol) y (R)-2-amino-1-propanol (24.9 mg, 0.332

mol) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Subsecuentemente, agua se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción una vez con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera al 10%, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 → 30:70, v/v). De esta manera, el compuesto del título (92.9 mg, rendimiento: 83%) se obtuvo.

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃) δppm: 8.20 (1H, t, J=8Hz), 8.01-7.98 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J=12, 2Hz), 7.06 (2H, dd, J=12, 3Hz), 6.90 (1H, dd, J=12, 8Hz), 5.51 (1H, t, J=7Hz), 4.37-4.32 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J=11, 3Hz), 3.68 (1H, dd, J=11, 6Hz), 3.30-3.21 (1H, m), 2.43 (1H, s), 2.31-2.23 (2H, m), 1.43 (6H, d, J=7Hz), 1.32 (3H, d, J=7Hz), 1.15 (3H, t, J=8Hz); MS (FAB⁺) m/z: 510 [M+H]⁺.

(Ejemplo 68)

N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(5-((1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida



A una solución de diclorometano (2 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 47 (103 mg, 0.228 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (34.9 mg, 0.228 mmoles), N-

- 000111

(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (65.5 mg, 0.342 mmoles) y ciclopropilmetilamina (40 μ L, 0.46 mmoles) se añadieron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Subsecuentemente, agua se añadió a la
 5 mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción tres veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, y el residuo resultante se
 10 purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 $\rightarrow$ 50:50, v/v). De esta manera, el compuesto del título (73.5 mg, rendimiento: 64%) se obtuvo.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.22 (1H, t, J =8Hz), 8.01(2H, d, J =9Hz), 7.97-8.00 (1H, m), 7.86 (1H, d, J =13Hz),
 15 7.06 (2H, d, J =9Hz), 6.82-6.90 (1H, m), 5.51 (1H, t, J =6Hz), 3.36 (2H, dd, J =7, 7Hz), 3.29-3.22 (1H, m), 2.34-2.20 (2H, m), 1.44 (6H, d, J =7Hz), 1.15 (3H, t, J =7Hz), 1.15-1.02 (1H, m), 0.61-0.56 (2H, m), 0.30 (2H, dd, J =11, 5Hz); MS (FAB $^+$) m/z: 506 [M+H] $^+$.

20 (Ejemplo de formulación)

5 g de cada uno de los compuestos obtenidos en los Ejemplos, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio se mezclan con una licuadora, y después la mezcla se tabletea con una máquina de
 25 tableteo. Con lo cual se obtienen las tabletas.

(Ejemplo de prueba 1)

Ratón oGTT (prueba de tolerancia a la glucosa oral)

2.0 a 10.0 mg de un compuesto de prueba se pesó, y después una solución de metil celulosa al 0.5 p/v% se añadió a la
 30 misma para preparar un 1 mg/mL líquido para administración. Como

alternativa, 1.0 a 10.0 mg de un compuesto de prueba se pesó, y después se añadió N,N-dimetilformamida a la misma para preparar una solución de compuesto 20 mg/mL. Esto se diluyó más hasta 20 veces usando una solución de metilcelulosa 0.5 p/v%, y con lo

5 cual se preparó un líquido para administración a una concentración final de 1 mg/mL. Ratones C57/BL6J (macho, 6 a 8 semanas de edad) se compraron en Charles River Laboratories Japan, Inc., y se criaron hasta que tuvieron 9 a 13 semanas de edad. Los ratones se mantuvieron en ayunas, a partir de un

10 intervalo de tiempo entre las 17 y 18 horas del día anterior al día de la prueba, y se mantuvieron en ayunas continuamente hasta que la prueba. En el día de la prueba, se extrajo sangre de la vena caudal, y después se administra por vía oral el líquido para la administración previamente preparado. La sangre se recogió de

15 nuevo de la vena caudal treinta minutos después de la administración (el nivel de azúcar en la sangre en ese momento ha sido designado como un pre-valor). Subsecuentemente, una solución de glucosa al 30% se administra por vía oral en una cantidad de 10 ml / kg, y por lo tanto, los ratones fueron

20 sometidos a la carga de glucosa. Después de la carga de glucosa, se extrajo sangre de la vena caudal en intervalos de tiempo de 15, 30, 60 y 120 minutos. Cada una de las muestras de sangre se centrifugó para separar el plasma sanguíneo. El pre-valor, y los valores de glucosa en la sangre el nivel de 15, 30, 60 y 120

25 minutos después de la carga de glucosa se midieron con una Glucolader GXT (A & T Corp.) usando las muestras de plasma de sangre separadas, y la tasa de disminución (%) de los niveles de azúcar en la sangre AUC con respecto a un grupo de vehículos-administrados se calculó. Mientras tanto, el grupo de vehículos

30 administrados se administró con solución de metil celulosa de 0.5

000113

p/v% o una 5% v/v de N,N-dimetilformamida/solución mixta de metil celulosa de 0.5 p/v%.

Como resultado, los compuestos de los Ejemplos 5, 7, 14, 47 a 49, 52, 57, 58 y 64 disminuyeron el AUC al 5% o más y menos de 20%, y los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 6, 8, 10 a 13, 15 a 19, 23 a 26, 28, 31, 33, 43 a 45, 55 a 56, 61 a 63 y 66 a 68 disminuyeron el AUC al 20% o más.

(Ejemplo de prueba 2)

Rata oGTT (prueba de tolerancia a la glucosa oral) y prueba para medir la concentración del compuesto en la sangre de la rata.

Un compuesto de prueba se pesa, y después de una suspensión líquida del mismo se prepara con 0.5 p / v% de solución de metil celulosa. Ratas adiposas Zucker y ratas adiposas diabéticas Zucker (macho, de 8 a 20 semanas de edad) se compran en Charles River Laboratories Japan, Inc., y antes de la prueba, la agrupación de las ratas se lleva a cabo con base en los niveles de azúcar en la sangre y pesos del cuerpo de los grupos administrados. Las ratas en ayuno, a partir de un intervalo de tiempo entre las 15 horas y 18 horas del día anterior al día de la prueba, y están continuamente en ayunas hasta la prueba. En el día de la prueba, se recolecta la sangre de la vena caudal, y después el líquido de suspensión preparado previamente se administra oralmente. La sangre se recolecta una vez más de la vena caudal treinta minutos después de la administración (el nivel de azúcar en la sangre en este momento ha sido designada como un pre-valor). Subsecuentemente, una solución de glucosa al 50% es administrada por vía oral en una cantidad de 4 mL / kg, y por lo tanto, las ratas son sometidas a la carga de glucosa. Después de la carga de glucosa, se

000114

recolecta la sangre de la vena caudal en los intervalos de tiempo de 30 minutos, 1, 2 y 3 horas. Cada una de las muestras de sangre se centrifuga para separar el plasma sanguíneo. El pre-valor, y los valores de nivel de glucosa en la sangre a los 30 minutos, 1, 2 y 3 horas después de la carga de glucosa se miden con una Glucolader GXT (A & T Corp.) usando las muestras de plasma en sangre separadas, y se calcula la tasa de disminución (%) del nivel de azúcar en la sangre AUC con respecto a un grupo de vehículos administrados. Mientras tanto, el grupo de vehículos administrados es administrado con 0.5 p / v% de una solución de metil celulosa.

Las muestras de plasma sanguíneo obtenidas por los métodos descritos anteriormente se usan para la medición de la concentración plasmática del compuesto de prueba. Para medir la concentración plasmática del compuesto de prueba por un día, se recolecta la sangre 4 horas a 8 horas después de la administración, y aún después de 24 horas. El plasma de la sangre se somete a la extracción de proteínas, y después se introduce en una cromatografía líquida / analizador de masa para el cálculo de la concentración del compuesto en el plasma sanguíneo.

(Ejemplos de prueba 3)

Prueba sobre la protección de las células β (páncreas)

La acción de protección-célula β (páncreas) de un compuesto de prueba se puede confirmar haciendo referencia al método descrito en el Junko Ogawa, et al., Life Sciences, vol. 65, No. 12, pp 1287-1296 (1999).

000115

Aplicación industrial

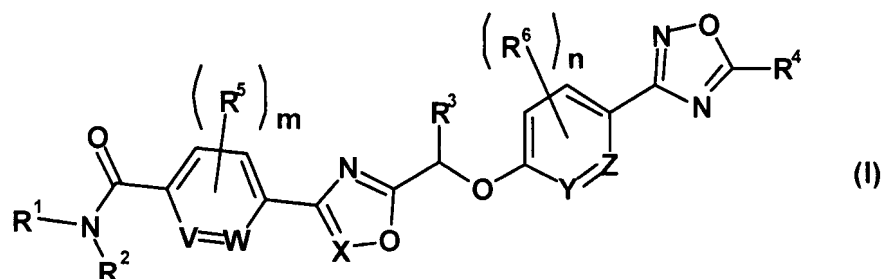
El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil como un
5 ingrediente activo de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debido a otros factores, intolerancia a la glucosa, enfermedades asociadas a la diabetes, complicaciones de la diabetes y similares, y para proteger las
10 células β o el páncreas.

000116

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque es representado por la fórmula general (I):

5



10 caracterizado porque R^1 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C1-C6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo de sustituyentes α ;

el grupo de sustituyentes α es el grupo que consiste en un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo alcoxycarbonilo de C1-C6, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido con un sustituyente
15 seleccionado de un subgrupo de sustituyentes β , y un grupo carboxilo;

el subgrupo de sustituyentes β es el grupo que consiste en un grupo alquilcarbonilo de C1-C6 sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de un subgrupo de sustituyentes γ , y
20 un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 6 miembros que puede ser sustituido con un grupo alquilo de C1-C6;

el grupo de sustituyentes γ es el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo (alquilo de C1-C6)amino, un grupo di(alquilo de C1-C6)amino, un grupo
25 carbamoilo, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C1-C6 que puede ser sustituido con un grupo hidroxilo;

o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual R^1 y
30 R^2 están unidos, se pueden unir para formar un grupo azetidino,

000117

un grupo pirrolidino o un grupo morfolino, en donde el grupo azetidino, grupo pirrolidino o grupo morfolino puede ser sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo hidroxi-alquilo de C1-C6;

5 R^3 y R^4 representan cada uno independientemente un grupo alquilo de C1-C6;

R^5 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C6;

R^6 representa un átomo de halógeno;

10 m y n representan cada uno independientemente un entero de 0 a 4; y

V , W , X , Y y Z representan cada uno independientemente CH o N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Y y Z ambos representan CH.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque V y W ambos representan CH.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque X representa N.

20 5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^1 representa un grupo alquilo de C1-C4 sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.

25 6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^1 representa un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxiisopropilo, un grupo hidroxi-1,1-dimetiletilo o un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo.

30 7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^1 representa un grupo alquilo de C1-C4 sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α , en donde el

000118

subgrupo de sustituyentes α es un grupo hidroxilo sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes β , el subgrupo de sustituyentes β es un grupo alquilcarbonilo de C1-C4 sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes γ , y el subgrupo de sustituyentes γ es un grupo amino.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^1 representa un grupo aminometilcarboniloxietilo, un grupo aminometilcarboniloxiisopropilo o un grupo aminometilcarboniloxi-1,1-dimetiletilo.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R^2 representa un átomo de hidrógeno.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^3 representa un grupo alquilo de C1-C3.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^3 representa un grupo etilo.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R^4 representa un grupo alquilo de C1-C3.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R^4 representa un grupo etilo o un grupo isopropilo.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque R^5 representa un átomo de halógeno, y m representa 1.

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las

000119

reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque R⁵ representa un átomo de flúor, y m representa 1.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque n representa 0.

5 17. Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,

10 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,

2-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida,

15 clorhidrato de glicinato de (2R)-2-{{2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}propilo,

20 clorhidrato de glicinato de 2-{{2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]amino}-2-metilpropilo,

2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(2-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,3-oxadiazol-4-il)benzamida,

25 clorhidrato de glicinato de (2S)-2-{{2-fluoro-4-(2-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,3-oxadiazol-4-il)benzoil]amino}propilo,

4-(5-{1-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-

30 metiletil]benzamida,

000120

clorhidrato de glicinato de (2S)-2-{{4-(5-{1-[4-(5-
etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-
fluorobenzoil]amino}propilo,

2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{(1R)-1-
5 [4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-
oxadiazol-3-il)benzamida, y

N-(cicopropilmetil)-2-fluoro-4-(5-{(1R)-1-[4-(5-
isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-
il)benzamida;

10 18. Una composición farmacéutica caracterizada porque
comprende, como un ingrediente activo, el compuesto de
conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 19. La composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 18, caracterizada porque es para tratar y/o
prevenir diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, una
enfermedad asociada con diabetes, u obesidad.

20 20. La composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 18, caracterizada porque es para proteger células
β o el páncreas.

21. Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo, para preparar una composición farmacéutica.

25 22. Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad,
caracterizado porque comprende administrar a un mamífero una
cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 23. El método de conformidad con la reivindicación 22,
caracterizado porque el mamífero es un ser humano.

000121

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial De La Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(10) Número de Publicación Internacional:

(43) Fecha de publicación internacional:

10 febrero 2011 (10.02.2011)

PCT

WO 2011/016469 A1

(51) Clasificación⁷ de patente internacional:

C07D 271/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K31/4245 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(74) Agente: ISHIBASHI Koki et al.; T1340081 Tokio (JP).

(81) Estados designados: (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de solicitud internacional: PCT/JP2010/063149

(22) Fecha de presentación internacional: 4 agosto 2010
(04.08.2010)

(25) Idioma de Presentación: Japonés

(26) Idioma de Publicación: Japonés

(30) Datos de prioridad: 2009-182720 5 agosto 2009 (05.08.2009) JP

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): DAIICHI SANKYO COMPANY,LIMITED [JP/JP]; 1038426 Tokio (JP).

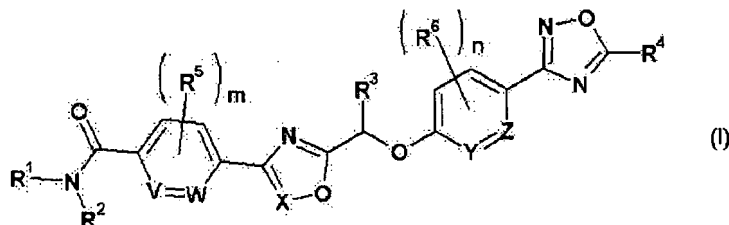
Publicada

(72) Inventores; y

(71) Solicitantes/Inventores: (para US únicamente): YAMANOI, Shigeo. NAMIKI, Hidenori. KATAGIRI, Takahiro. AKIU, Mayuko. KAGECHIKA, Katsuji. HONDA, Takeshi. MATSUMOTO, Koji. NAKASHIMA, Ryutaro.

— con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: DERIVADO DE AMIDA



(57) Resumen: Se describe un compuesto que tiene excelente acción hipoglucémica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describe una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y similares, que causan un incremento en el nivel de azúcar en sangre debido a anomalía en el metabolismo de azúcares. Se describe específicamente un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

000122



No. 12-030191- -00000-0000

Fecha: 2012-02-21 14:43:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐