

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-116433-00000-0000

Fecha: 2016-05-04 16:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165



Industria y C
SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-166876-00009-0000

Fecha: 2016-05-04 16:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 165

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADO DE FENILAZOL SUSTITUIDO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. APODERADO ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D.C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-166876- -00009-0000 Fecha: 2016-05-04 16:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 104 165	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 16-116433- -00000-0000 Fecha: 2016-05-04 16:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 164 165
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1 Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón	Tokyo
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

RINCÓN USCÁTEGUI ANDRÉS

Documento de identificación

C.C. 79.780.910

Tarjeta profesional

T.P.A. 114.908

Dirección y domicilio	Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50
	Número telefónico
	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:

A:

DIVISION

Expediente : 14.166.876

De:

A:

FUSION

Expediente

De:

A:

5.

Comprobante de Pago No

16-0041962

Fecha

2016/04/29

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$80.000

☐

Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒

Poder reposa en el expediente 14.166.876

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI	
C.C. 79.780.910 DE BOGOTÁ	Tarjeta Profesional 114.908

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 14.166.876. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 15261 notificado por fijación en lista del 22 de diciembre de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 31 de julio de 2014 y la prioridad que allí se reivindica el 18 de enero de 2012.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 14.166.876.

DERIVADO DE FENILAZOL SUSTITUIDO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de fenilazol sustituidos novedosos que tienen un efecto hipoglucémico y/o un efecto de protección de células β o páncreas, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y composiciones farmacéuticas que contienen aquellas como un ingrediente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada básicamente por un estado hiperglucémico crónico debido a la acción deteriorada de la insulina. El tratamiento de la diabetes se realiza generalmente por terapia farmacológica junto con terapias de dieta y ejercicio. Los agentes hipoglucémicos orales, que son un tipo de agente antidiabético, incluyen las biguanidas y las tiazolidinadionas que mejoran la resistencia a la insulina; las sulfonilureas y glinidas que promueven la secreción de insulina de las células pancreáticas β ; e inhibidores de α -glucosidasa que inhiben la absorción de azúcar.

Sin embargo, se ha informado que tienen efectos secundarios: las biguanidas producen síntomas gastrointestinales y acidosis láctica; las tiazolidinadionas producen aumento de peso y edema; las sulfonilureas y glinidas producen hipoglucemia o falla secundaria debido al uso a largo plazo; y los inhibidores de la α -glucosidasa producen diarrea etc. Por lo tanto, se desea el desarrollo de un agente hipoglucémico oral que puede resolver dichos problemas. En los últimos años, los compuestos con nuevas estructuras se han desarrollado como agentes hipoglucémicos orales (véase, por ejemplo, Literatura de Patente 1

a 9).

Lista de citas

Literatura de Patente

Literatura de patente 1: WO 2007/116229

Literatura de patente 2: WO 2007/003960

Literatura de patente 3: WO 2007/003962

Literatura de patente 4: WO 2005/061489

Literatura de patente 5: WO 2009/051119

Literatura de patente 6: WO 2010/119881

Literatura de patente 7: WO 2011/016469

Literatura de patente 8: WO 2011/016470

Literatura de patente 9: WO 2012/050151

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Problemas que serán resueltos por la invención

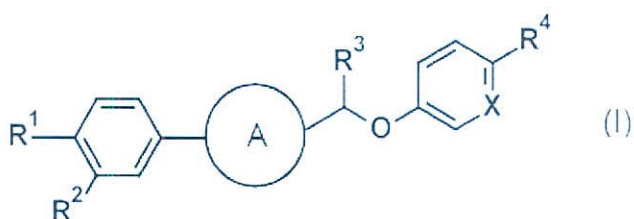
Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una nueva estructura que no es ni descrita ni sugerida en la literatura de patentes anterior y tiene un excelente efecto hipoglucémico o un efecto de protección de células β o páncreas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una composición farmacéutica teniendo un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y similares, que causan un aumento en los niveles de azúcar en la sangre debido al metabolismo anormal de la glucosa; y una composición farmacéutica teniendo un efecto de protección de células β o páncreas.

Medios para resolver los problemas

La presente invención provee:

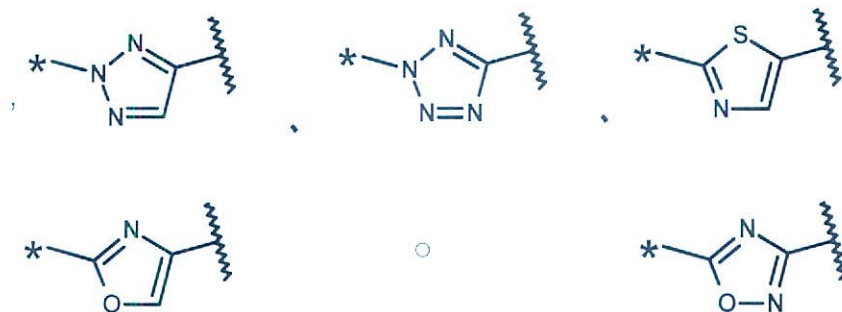
(1) un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 1]



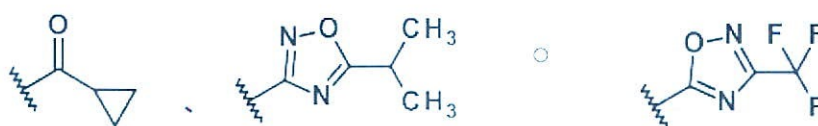
en donde el anillo A representa

[Fórmula química 2]



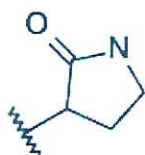
* representa el sitio de unión con el anillo de benceno, X representa CH o N, R^1 representa $-C(=O)-NH-R^5$, $-NH-C(=O)-NH-R^5$, o $-S(=O)_2-R^5$, R^2 representa $-F$ o $-H$, R^3 representa $-CH_3$ o $-C_2H_5$, R^4 representa

[Fórmula química 3]



R^5 representa $-H$, o representa un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , o

[Fórmula química 4]



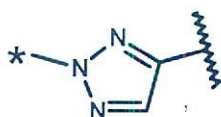
cada uno puede ser sustituido con 1 a 3 $-OH$,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(2) el compuesto como se describe en el punto (1), en donde el anillo

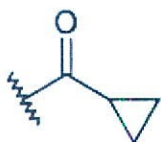
A representa

[Fórmula química 5]



R^1 representa $-C(=O)-NH-R^5$ o $-NH-C(=O)-NH-R^5$, R^2 representa $-F$, y R^4 representa

[Fórmula química 6]

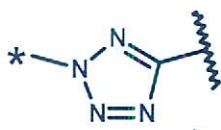


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(3) el compuesto como se describe en el punto (1), en donde el anillo

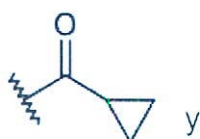
A representa

[Fórmula química 7]



R^1 representa $-C(=O)-NH-R^5$, R^2 representa $-F$, R^4 representa

[Fórmula química 8]



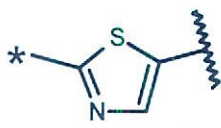
R^5 representa un grupo hidroxisopropilo o un grupo ciclopropilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(4) el compuesto como se describe en el punto (1), en donde el anillo

A representa

[Fórmula química 9]



R^1 representa $-C(=O)-NH-R^5$ o $-S(=O)_2-R^5$, R^3 representa $-CH_3$, R^4

representa

[Fórmula química 10]



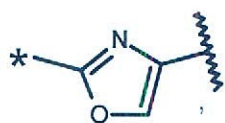
R^5 representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 que puede ser sustituido con 1 a 3 -OH,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(5) el compuesto como se describe en el punto (1), en donde el anillo

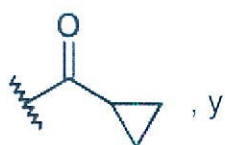
A representa

[Fórmula química 11]



R^1 representa $-C(=O)-NH-R^5$ o $-NH-C(=O)-NH-R^5$, R^2 representa -F, R^3 representa $-CH_3$, R^4 representa

[Fórmula química 12]



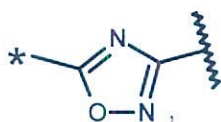
R^5 representa -H, o representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6 , cada uno de los cuales se puede sustituir con 1 a 3 -OH,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(6) el compuesto como se describe en el punto (1), en donde el anillo

A representa

[Fórmula química 13]



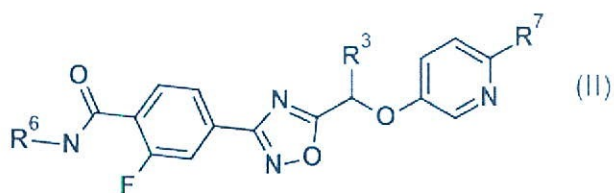
R^1 representa $-C(=O)-NH-R^5$ o $-NH-C(=O)-NH-R^5$, R^2 representa $-F$,
 R^4 representa

[Fórmula química 14]



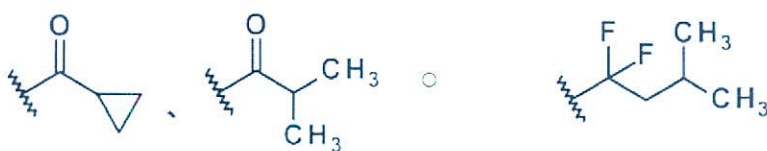
R^5 representa $-H$, o representa un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo
 cicloalquilo de C_3-C_6 , cada uno de los cuales puede ser sustituido con 1 a 3 $-OH$,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 (7) un compuesto representado por la fórmula general (II):

[Fórmula química 15]



en donde R^3 representa $-CH_3$ o $-C_2H_5$, R^6 representa un grupo alquilo
 de C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , cada uno de los cuales se puede
 sustituir con 1 a 3 $-OH$, R^7 representa

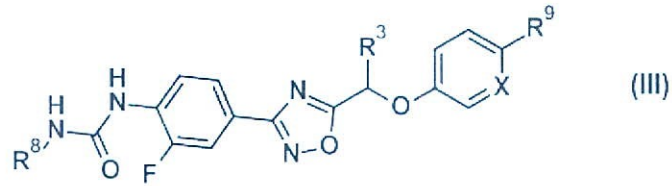
[Fórmula química 16]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(8) un compuesto representado por la fórmula general (III):

[Fórmula química 17]



en donde X representa CH o N, R^3 representa $-CH_3$ o $-C_2H_5$, R^8 representa $-H$, o representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del subgrupo sustituyente α , R^9 representa

[Fórmula química 18]



subgrupo sustituyente α es $-OH$, $-O-C(=O)-O-CH_3$, o $-O-C(=O)-NH-C_2H_5$,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

1-[4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxietil)urea;

4-{4-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-N-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]-2-fluorobenzamida;

1-(4-{4-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)urea;

4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;

4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,3-tiazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;

4-[4-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;

N-ciclopropil-4-[4-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorobenzamida;

1-{4-[4-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)urea;

4-{5-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;

1-{4-[5-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)urea;

4-[3-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida; y

1-{4-[3-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)urea;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(10) una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, el compuesto como se describe en cualquiera de los puntos (1) a (9),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(11) la composición farmacéutica que se describe en el punto (10), para el tratamiento de la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 o la obesidad.

(12) la composición farmacéutica que se describe en el punto (10), para proteger las células β o el páncreas.

(13) el uso del compuesto que se describe en cualquiera de los puntos (1) a (9), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir una composición farmacéutica;

(14) un método para tratar una enfermedad, el método incluyendo la administración a un mamífero el compuesto como se establece en alguno de los puntos (1) a (9),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(15) el método que se describe en el punto (14), en donde el mamífero es un ser humano.

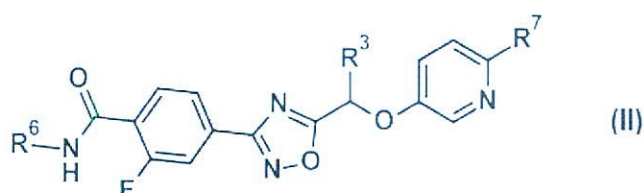
Efectos de la Invención

La presente invención proporciona un derivado sustituido de fenilazol con un excelente efecto hipoglucémico, o un efecto de protección de células β o páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una composición farmacéutica teniendo un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y lo similar, que causan un aumento en los niveles de azúcar en la sangre; y una composición farmacéutica teniendo un efecto de protección de células β o páncreas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una modalidad de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (II):

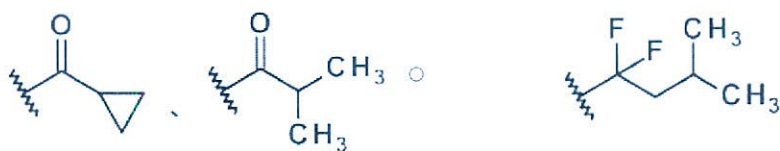
[Fórmula química 19]



en donde R^3 representa $-CH_3$ o $-C_2H_5$, R^6 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , cada uno de los cuales se puede

sustituir con 1 a 3 -OH, y R^7 representa

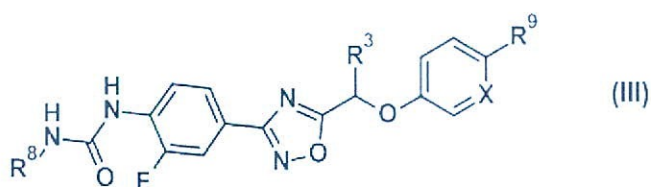
[Fórmula química 20]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (III):

[Fórmula química 21]



en donde X representa CH o N, R^3 representa $-CH_3$ o $-C_2H_5$, R^8 representa $-H$, o representa un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del subgrupo sustituyente α , R^9 representa

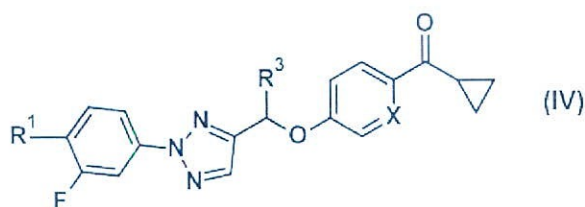
[Fórmula química 22]



subgrupo sustituyente α es $-OH$, $-O-C(=O)-O-CH_3$, o $-O-C(=O)-NH-C_2H_5$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (IV):

[Fórmula química 23]



en donde X, R¹, y R³ tienen los mismos significados a los definidos antes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (V):

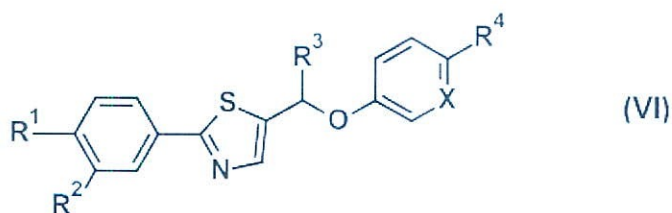
[Fórmula química 24]



en donde X, R³, y R⁵ tienen los mismos significados a los definidos antes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (VI):

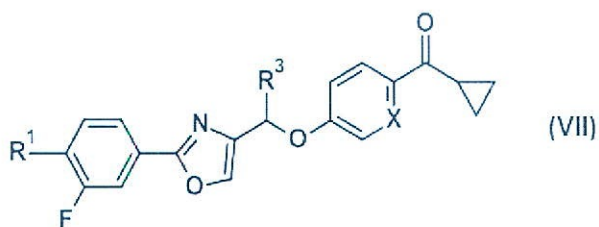
[Fórmula química 25]



en donde X, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los mismos significados a los definidos antes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (VII):

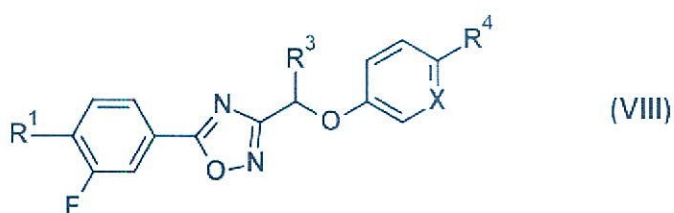
[Fórmula química 26]



en donde X, R¹, y R³ tienen los mismos significados a los definidos antes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (VIII):

[Fórmula química 27]



en donde X, R¹, R³, y R⁴ tienen los mismos significados a los definidos antes; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un "grupo alquilo de C₁-C₆", como se usa en la presente especificación, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, y un grupo terc-butilo.

Un "grupo cicloalquilo de C₃-C₆", como se usa en la presente especificación, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente especificación, significa una sal formada permitiendo la reacción de un compuesto de la presente invención con un ácido o base.

Los ejemplos de la sal incluyen sales de ácido halogenhídrico tales

como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos; sales de ácido inorgánico tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácido alcanosulfónico inferior, tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; sales de ácido arilsulfónico tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácido orgánico tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos; sales de metal alcalino, tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de metal tales como sales de aluminio y sales de hierro; sales inorgánicas como las sales de amonio; sales de amina que incluyen sales orgánicas tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster de alquilo de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de cloroprocaina, sales de procaina, sales de dietanolamina, sales de N-bencilfenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio, y sales de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido, 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 al medio ambiente y se puede formar un hidrato. Por lo tanto, dicho hidrato también está incluido en el concepto de sal de la presente invención.

Puesto 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 isómeros son representadas todos por una fórmula única, es decir, la fórmula general (I) a (VIII). Por lo tanto, la presente invención abarca todos los isómeros ópticos del compuesto representado

por la fórmula general (I) a (VIII) y las mezclas de estos isómeros ópticos en cualquier relación. Tal isómero óptico puede ser producido por, por ejemplo, utilizando materias primas con actividad óptica en vez de las materias primas que se muestran en los ejemplos de referencia y los ejemplos que se describirán a continuación. Tal isómero óptico también se puede obtener sometiendo un compuesto que se ha producido haciendo referencia a los ejemplos de referencia, ejemplos y similares que se describirán más abajo, a un método de resolución óptica que es conocido en la técnica pertinente, por ejemplo, un método de diastereómero, un método de reacción enzimática, un método de resolución óptica basado en cromatografía o lo similar.

La presente invención también puede abarcar compuestos en los que uno o más de los átomos que constituyen el compuesto representado por la fórmula general (I) a (VIII) se han reemplazado con isótopos de los átomos. Los isótopos incluyen las dos clases de isótopos radiactivos e isótopos estables, 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 (^{15}O , ^{17}O y ^{18}O), e isótopos de flúor (^{18}F). Una composición que contiene un compuesto marcado con un isótopo es útil, por ejemplo, como un agente terapéutico, un agente profiláctico, un reactivo para investigación, un reactivo de prueba, un agente de diagnóstico, o un agente formador de imagen de diagnóstico *in vivo*. Los compuestos marcados con isótopos y las mezclas de compuestos marcados con isótopos en cualquier proporción están incluidos, todos, en la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo se puede producir mediante un método conocido en la técnica relevante, por ejemplo usando materias primas marcadas con isótopos en lugar de las materias primas usadas en los métodos de producción que se describirán más abajo.

La presente invención también puede abarcar profármacos del

compuesto representado por la fórmula general (I) a (VIII). Un profármaco es un derivado del compuesto representado por la fórmula general (I) a (VIII) y significa un compuesto que se convierte enzimáticamente o químicamente en el compuesto de la presente invención en el cuerpo viviente.

Ejemplos de un profármaco incluyen compuestos en donde un grupo amino en la molécula se ha acilado, alquilado o fosforilado; y compuestos en los que un grupo hidroxilo en la molécula se ha acilado, alquilado o fosforilado (véase, por ejemplo, Povl Krogsgaard-Larsen, et al., "A Textbook of Drug Design and Development", Second Edition, Harwood Academic Publishers, 1996, pp. 351-385). Tal profármaco puede producirse desde el compuesto representado por la fórmula general (I) a (VIII) por un método conocido en la técnica pertinente.

El compuesto de la invención presente puede obtenerse fácilmente de compuestos conocidos según los ejemplos de referencia y ejemplos que se describirán a continuación.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto hipoglucémico y por lo tanto se pueden usar como un ingrediente activo de una composición farmacéutica que se puede usar en el tratamiento y/o prevención de la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debida a otros factores, deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT), obesidad, enfermedades asociadas con la diabetes (por ejemplo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, metabolismo anormal de lípidos, hipertensión, hígado graso, síndrome metabólico, edema, falla cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, arterioesclerosis, hiperuricemia y gota), o complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinosis, falla renal, neuropatía, cataratas, pierna gangrenosa, infecciones y cetosis).

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto de protección de células β o

páncreas, y por lo tanto puede utilizarse como un ingrediente activo de una composición farmacéutica que puede utilizarse para proteger las células β o el páncreas.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede utilizarse en combinación con otros fármacos terapéuticos para la diabetes, complicaciones de la diabetes, hiperlipidemia, la hipertensión y similares.

Cuando se administra una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste a un mamífero (por ejemplo, humano, caballo, vaca o cerdo; preferiblemente un ser humano), la composición farmacéutica puede ser administrada sistémicamente o por vía tópica y por vía oral o parenteral.

Las formas de dosis apropiadas de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden seleccionar de acuerdo con el modo de administración. La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar de acuerdo con los métodos de preparación para varias formulaciones usadas convencionalmente.

Los ejemplos de la forma de dosis de la composición farmacéutica para uso oral incluyen tabletas, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas de dichas formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, seleccionando adecuadamente, conforme sea necesario, excipientes, aglutinantes, desintegradores, agentes lubricantes, agentes de hinchamiento, auxiliares de hinchamiento, agentes de recubrimiento, plastificantes, estabilizadores, antisépticos, antioxidantes, colorantes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, conservadores, reguladores de pH, diluentes, agentes de mojado, y los similares, que se usan

convencionalmente como aditivos.

Los ejemplos de las formas de dosis de una composición farmacéutica para uso parenteral incluyen inyecciones, ungüentos, geles, cremas, cataplasmas, parches, aerosoles, inhaladores, rociadores, gotas oftálmicas, gotas nasales y supositorios. Las composiciones farmacéuticas de estas formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, seleccionando adecuadamente conforme sea necesario estabilizadores, antisépticos, auxiliares de disolución, humectantes, conservadores, antioxidantes, fragancias, agentes gelificantes, agentes neutralizantes, amortiguadores, agentes isotónicos, agentes tensoactivos, colorantes, agentes reguladores de pH, espesantes, agentes de mojado, rellenos, agentes promotores de absorción, agentes de suspensión, aglutinantes, etcétera, que se usan convencionalmente como aditivos.

La cantidad administrada del compuesto de la presente invención o 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 a varias veces al día en una cantidad de 1 a 2000 mg, y preferiblemente de 1 a 400 mg, en función del compuesto, por dosis para un adulto; y en el caso de administración parenteral, el compuesto o la sal se administra una vez a varias veces al día en una cantidad de 0.01 a 500 mg, y preferiblemente de 0.1 a 300 mg en función del compuesto, por dosis para un adulto.

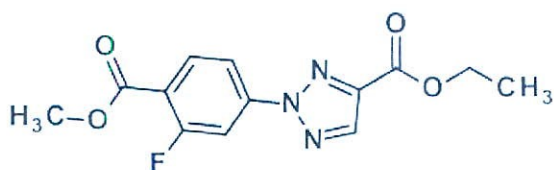
En lo sucesivo se describirá la presente invención en más detalle por medio de los ejemplos de referencia, ejemplos, un ejemplos de formulación y ejemplos de prueba, pero el alcance de la presente invención no se considera limitado a estos.

EJEMPLOS

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

2-[3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil]-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula química 28]



4-Amino-2-fluorobenzoato de metilo (Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 7042-7051.) (13.0 g, 76.9 mmol) se suspendió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 3N (108 ml), y una solución acuosa (25 ml) de nitrito de sodio (5.57 g, 80.7 mmol) se ha añadido a la suspensión resultante durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y luego la mezcla de reacción obtenida se añadió a un agua mezclada (412 ml) y suspensión de etanol (52 ml) de acetato de sodio (82.0 g) y 3-dimetilamino acrilato de etilo (14.3 ml) durante 5 minutos bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 90 minutos. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con etanol (228 ml) y agua (114 ml) y luego el clorhidrato de hidroxilamina (6.06 g, 84.5 mmol) y acetato de sodio (13.9 g, 169 mmol) se añadieron a la mezcla resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con ácido acético (120 ml) y anhídrido acético (179 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora, y luego se destiló el solvente en la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con tetrahidrofurano (239 ml), y luego el carbonato de potasio (106 g, 0.769 mol) se añadió a la mezcla resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (15.9 g, rendimiento: 71%).

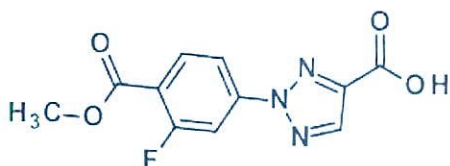
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.27 (1H, s), 8.13-7.98 (3H, m), 4.49 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.97 (3H, s), 1.45 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Ácido 2-[3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil]-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

[Fórmula química 29]



Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (59.6 ml) se añadió gota a gota a una solución mezclada de metanol (159 ml) y tetrahidrofurano (159 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1 (15.9 g, 54.2 mmol) a temperatura ambiente durante 5 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 horas. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron

a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (59.6 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12.6 g, rendimiento: 88%).

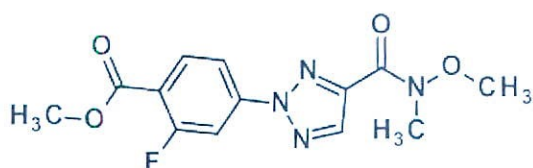
^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

13.80 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.16-7.92 (3H, m), 3.90 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

2-Fluoro-4-{4-[metoxi(metil)carbamoil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}benzoato de metilo

[Fórmula química 30]



Trietilamina (15.9 ml, 0.114 mol) se agregó a una suspensión de diclorometano (189 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2 (12.6 g, 47.5 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5.56 g, 57.0 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (10.9 g, 57.0 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (8.73 g, 57.0 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo/diclorometano) para dar el compuesto del título (9.65 g,

rendimiento: 66%).

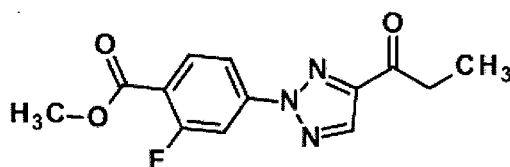
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.25 (1H, s), 8.13-7.95 (3H, m), 3.97 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.46 (3H, br s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

2-fluoro-4-(4-propionil-2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo

[Fórmula química 31]



Cloruro de etilmagnesio (que contiene 10% en mol de cloruro de zinc como un activador, solución de tetrahydrofurano 1.0 mol/L, 7.04 ml, 7.04 mmol) se agregó gota a gota a una suspensión de tetrahydrofurano (33 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 3 (1.67 g, 5.42 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 35 minutos, y luego se agregó más cloruro de etilmagnesio (el mismo que el anterior, 3.52 ml, 3.52 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y luego se agregó más cloruro de etilmagnesio (el mismo que el anterior, 3.52 ml, 3.52 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (0.921 g, rendimiento: 61%).

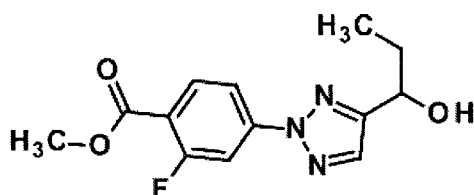
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.27 (1H, s), 8.14-8.10 (1H, m), 8.02-7.95 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.16-3.11 (2H, m), 1.29-1.25 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

2-Fluoro-4-[4-(1-hidroxipropil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 32]



Borohidruro de sodio (49.8 mg) se agregó a metanol mezclado (5 ml) y suspensión de tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 4 (0.231 g, 0.833 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.213 g, rendimiento: 92%).

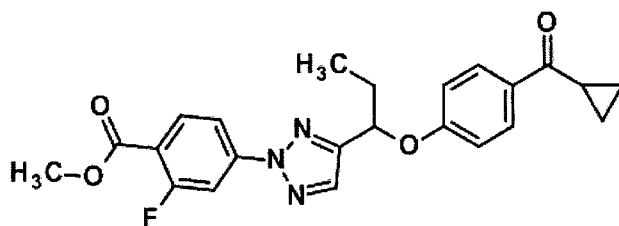
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.09-8.05 (1H, m), 7.93-7.85 (2H, m), 7.81 (1H, s), 4.94-4.89 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.20-2.19 (1H, m), 2.01-1.88 (2H, m), 1.05-1.02 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 33]



Azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.187 g, 0.811 mmol) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 5 (0.206 g, 0.738 mmol), ciclopropil(4-hidroxifenil) metanona (0.132 g, 0.811 mmol) y trifenilfosfina (0.213 g, 0.811 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.295 g, rendimiento: 94%).

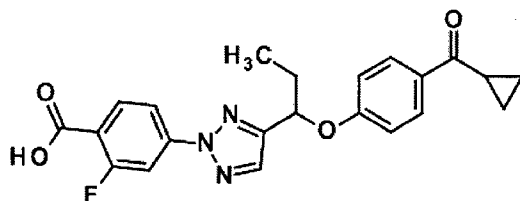
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.10-8.06 (1H, m), 7.98-7.86 (4H, m), 7.76 (1H, s), 7.01-6.99 (2H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.62-2.56 (1H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 1.20-1.17 (2H, m), 1.10-1.06 (3H, m), 1.00-0.97 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

Ácido 4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 34]



Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0.73 ml) fue agregado a una solución de tetrahidrofurano (5.6 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6 (0.282 g, 0.666 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora, y luego solución de hidróxido de sodio acuosa 1N (0.73 ml) además se agregó. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y luego regresó a temperatura ambiente. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1.46 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.243 g, rendimiento: 89%).

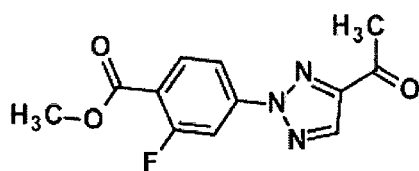
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.19-8.15 (1H, m), 7.99-7.89 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.03-6.99 (2H, m), 5.53-5.50 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 2.22-2.06 (2H, m), 1.21-1.17 (2H, m), 1.11-1.07 (3H, m), 1.01-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

4-(4-Acetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 35]



Bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 0.99 mol/L, 34.6 ml, 34.3 mmol) se agregó gota a gota a una suspensión de tetrahidrofurano (132 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 3 (6.60 g, 21.4 mmol)

bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (4.63 g, rendimiento: 82%).

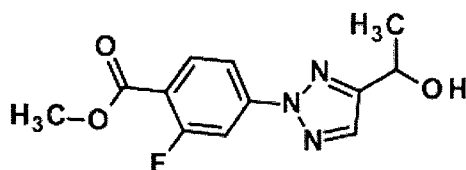
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.26 (1H, s), 8.15-8.11 (1H, m), 8.03-7.95 (2H, m), 3.98 (3H, s), 2.71 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

2-fluoro-4-[4-(1-hidroxietil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 36]



Borohidruro de sodio (42.0 mg) se agregó a una suspensión de metanol (4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 8 (0.185 g, 0.703 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/diclorometano) para dar el compuesto del título (0.174 g,

rendimiento: 93%).

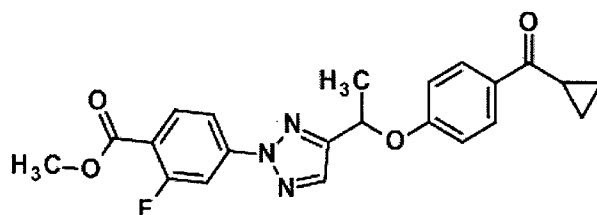
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.10-8.05 (1H, m), 7.93-7.86 (2H, m), 7.83 (1H, s), 5.19-5.12 (1H, m), 3.96 (3H, s), 1.65 (3H, d, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 37]



Azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.165 g, 0.717 mmol) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 9 (0.173 g, 0.652 mmol), ciclopropil(4-hidroxifenil) metanona (0.116 g, 0.717 mmol) y trifenilfosfina (0.188 g, 0.717 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.293 g, cuantitativo).

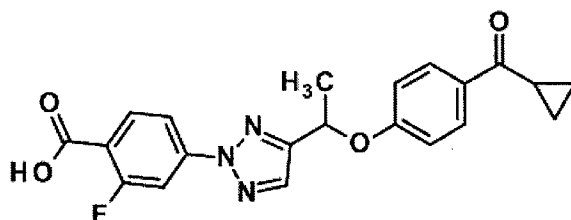
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.10-8.06 (1H, m), 7.99-7.97 (2H, m), 7.93-7.86 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.04-7.00 (2H, m), 5.77-5.73 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.63-2.57 (1H, m), 1.80 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.01-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

Ácido 4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 38]



Solución de hidróxido de sodio acuoso N 1 (1,43 ml) fue agregada a una solución de tetrahidrofurano (5.8 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 10 (0.290 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y luego regresó a temperatura ambiente. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1.43 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.226 g, rendimiento: 88%).

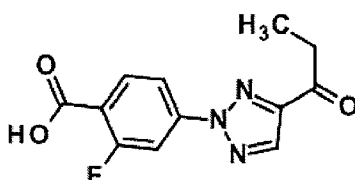
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

8.32 (1H, s), 8.12-8.01 (3H, m), 7.94-7.85 (2H, m), 7.18-7.16 (2H, m), 6.02-5.97 (1H, m), 2.87-2.80 (1H, m), 1.75 (3H, d, $J = 6$ Hz), 0.98-0.96 (4H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

Ácido 2-Fluoro-4-(4-propionil-2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

[Fórmula química 39]



Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (7.30 ml) fue agregado a una solución de tetrahidrofurano (18 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 4 (0.920 g, 3.32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1.5 horas y luego regresó a temperatura ambiente. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (7.30 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.830 g, rendimiento: 95%).

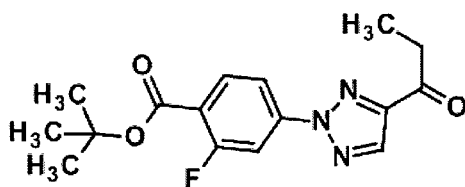
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δppm:

13.54 (1H, br s), 8.67 (1H, s), 8.15-8.11 (1H, m), 8.04-7.97 (2H, m), 3.16-3.10 (2H, m), 1.15-1.12 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

2-Fluoro-4-(4-propionil-2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 40]



N,N-Dimetilformamida di-terc-butilacetal (1.50 ml, 6.27 mmol) se agregó a una suspensión de diclorometano (16.5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 12 (0.920 g, 3.13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y N,N-dimetilformamida di-terc-butilacetal luego (6.00 ml, 25.1 mmol) además se agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Posteriormente, el solvente en la

mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (0.370 g, rendimiento: 37%).

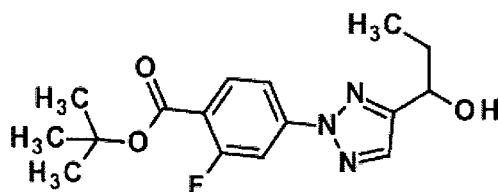
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.26 (1H, s), 8.06-8.02 (1H, m), 7.98-7.90 (2H, m), 3.14 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.62 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

2-Fluoro-4-[4-(1-hidroxipropil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 41]



Borohidruro de sodio (100 mg, 2.52 mmol) se agregó a metanol (7 ml) y solución de tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 13 (0.366 g, 1.15 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.381 g, cuantitativo).

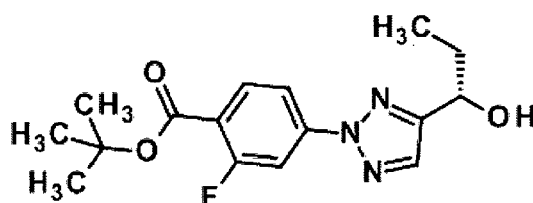
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.00-7.96 (1H, m), 7.89-7.81 (3H, m), 7.80 (3H, s), 4.93-4.89 (1H, m), 2.21-2.20 (1H, m), 2.01-1.88 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.06-1.02 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

2-Fluoro-4-{4-[(1S)-1-hidroxipropil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 42]



Lipasa (soporte de resina acrílica, de *Candida antarctica*) (45.4 mg), y acetato de vinilo (0.138 ml, 1.49 mmol) se agregaron a una solución de tolueno (5.70 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 14 (0.369 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, la lipasa (soporte de resina acrílica, de *Candida antarctica*) (45.4 mg), y acetato de vinilo (0.138 ml, 1.49 mmol) además se agregaron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, se filtró el sólido en la mezcla de reacción. El solvente en el filtrado así obtenido se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15%-25% de acetato de etilo/hexano) para dar un ingrediente, que se diluyó con tolueno (2.90 ml). Lipasa (la misma que la anterior) (24.0 mg), y acetato de vinilo (0.0722 ml, 0.781 mmol) se agregaron a la mezcla resultante a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Posteriormente, se filtró el sólido en la mezcla de reacción. El solvente en el filtrado así obtenido se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15%-25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.179 g, rendimiento: 49%).

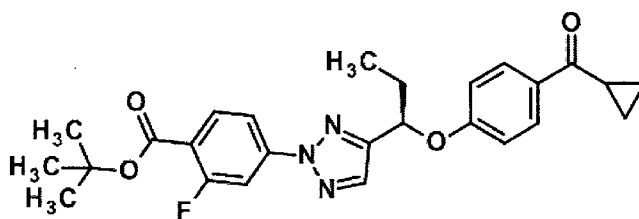
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.00-7.96 (1H, m), 7.89-7.81 (3H, m), 7.80 (3H, s), 4.93-4.89 (1H, m),
2.17-2.16 (1H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.06-1.02 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

4-(4-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 43]



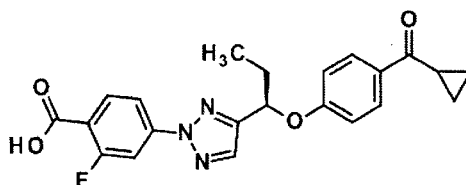
Azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.136 g, 0.589 mmol) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 15 (0.172 g, 0.535 mmol), ciclopropil(4-hidroxifenil) metanona (95.5 mg, 0.589 mmol) y trifenilfosfina (0.154 g, 0.589 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.293 g, rendimiento: 74%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02-7.94 (3H, m), 7.89-7.81 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.03-6.99 (2H, m),
5.52-5.49 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.20-1.17
(2H, m), 1.10-1.07 (3H, m), 1.00-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 17**Ácido 4-(4-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoico**

[Fórmula química 44]



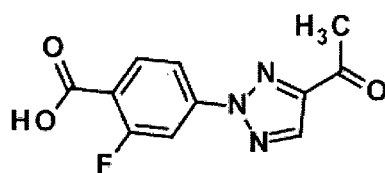
Ácido trifluoroacético (1.80 ml) se agregó a una solución de diclorometano (5.40 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 16 (0.180 g, 0.387 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. Éter dietílico y hexano se agregaron al residuo resultante, y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (0.114 g, rendimiento: 72%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.19-8.15 (1H, m), 7.99-7.89 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.03-6.99 (2H, m), 5.53-5.50 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 2.22-2.06 (2H, m), 1.21-1.17 (2H, m), 1.11-1.07 (3H, m), 1.01-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 18**Ácido 4-(4-acetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoico**

[Fórmula química 45]



Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (25.1 ml) fue agregado a una solución de tetrahidrofurano (60 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 8 (3.00 g, 11.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y luego regresó a temperatura ambiente. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (25.1 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3.02 g).

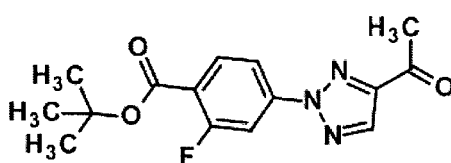
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.26 (1H, s), 8.15-8.11 (1H, m), 8.03-7.95 (2H, m), 3.98 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

4-(4-Acetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 46]



N,N-Dimetilformamida di-terc-butilacetal (16.4 ml, 68.4 mmol) se agregó a una suspensión de diclorometano (60 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 18 (3.01 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (2.64 g, rendimiento: 76%).

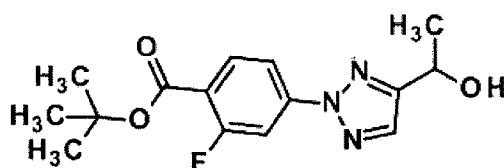
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.26 (1H, s), 8.06-7.91 (3H, m), 2.71 (3H, s), 1.63 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

2-fluoro-4-[4-(1-hidroxietil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 47]



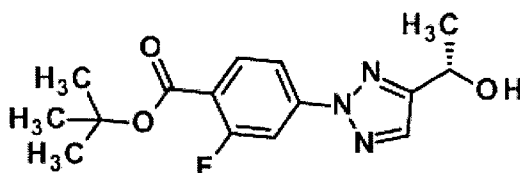
Borohidruro de sodio (0.756 g, 19.0 mmol) se agregó a metanol (52 ml) y solución de tetrahidrofurano (52 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 19 (2.63 g, 8.63 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.59 g, rendimiento: 60%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.01-7.97 (1H, m), 7.89-7.81 (3H, m), 5.18-5.12 (1H, m), 1.65 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.62 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 21**2-fluoro-4-{4-[(1S)-1-hidroxietil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}benzoato de terc-butilo**

[Fórmula química 48]



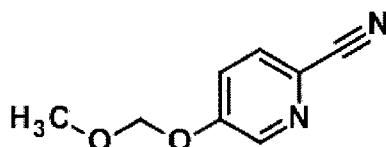
Lipasa (soporte de resina acrílica, de Candida antarctica) (0.195 g), y acetato de vinilo (0.618 ml, 6.68 mmol) se agregaron a una solución de tolueno (24 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 20 (1.58 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Posteriormente, se filtró el sólido en la mezcla de reacción. El solvente en el filtrado así obtenido se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20%-28% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.710 g, rendimiento: 45%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.01-7.97 (1H, m), 7.89-7.81 (3H, m), 5.18-5.12 (1H, m), 1.65 (4H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.62 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 22**5-(Metoximetoxi)piridin-2-carbonitrilo**

[Fórmula química 49]



Hidruro de sodio al 60% (3.62 g, 90.4 mmol) se añadió a una solución de N,N-dimetilformamida (70 ml) solución de 5-hidroxipiridin-2-carbonitrilo

(7.24 g, 60.3 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, clorometil metil éter (9.16 ml, 121 mmol) se añadió a la mezcla poco a poco, y la mezcla resultante se agitó aún más a la misma temperatura durante 45 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua se agregaron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 75:25 v/v) para dar el compuesto del título (8.63 g, rendimiento: 87%).

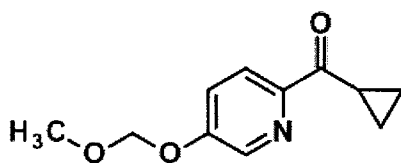
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.46 (1H, dd, J = 3, 1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 9, 1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.28 (2H, s), 3.50 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

Ciclopropil[5-(metoximetoxi)piridin-2-il]metanona

[Fórmula química 50]



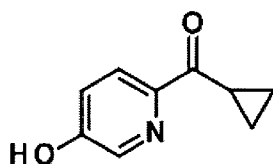
Solución de bromuro ciclopropilmagnesio- tetrahidrofurano 0.7 M (72.9 ml, 51.0 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (68 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 22 (5.58 g, 34.0 mmol) a 0°C durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua se agregaron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó

sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título crudo (11.5 g).

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

Ciclopropil(5-hidroxipiridín-2-il)metanona

[Fórmula química 51]



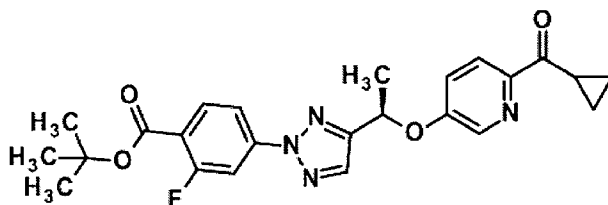
Ácido sulfúrico 1M (20 ml) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto crudo obtenido en el ejemplo de referencia 23 (5.72 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego solución acuosa de hidróxido de sodio 5M se agregó a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 6. Posteriormente, la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (2.77 g, rendimiento: 52%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.32 (1H, dd, J = 3, 1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9, 1 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 3.43-3.35 (1H, m), 1.26-1.21 (2H, m), 1.12-1.06 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 25**4-{4-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluorobenzoato de terc-butilo**

[Fórmula química 52]



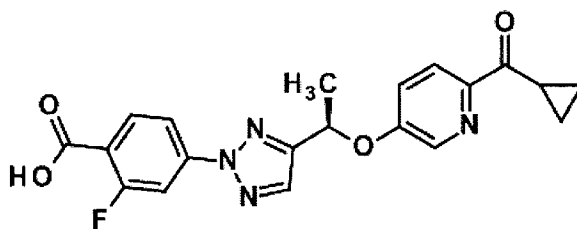
Azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.583 g, 2.53 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (14 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 21 (0.707 g, 2.30 mmol), el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 24 (0.413 g, 2.53 mmol) y trifenilfosfina (0.664 g, 2.53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.08 g, cuantitativo).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.42 (1H, d, J = 3 Hz), 8.02-7.98 (2H, m), 7.89-7.81 (3H, m), 7.37-7.34 (1H, m), 5.81-5.76 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 7 Hz), 1.62 (9H, s), 1.22-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 26**Ácido 4-{4-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluorobenzoico**

[Fórmula química 53]



Ácido trifluoroacético (10.7 ml) se agregó a una solución de diclorometano (21.4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 25 (0.108 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. Una pequeña cantidad de una solución saturada acuosa de carbonato ácido de sodio se ha añadido el residuo resultante, luego una solución acuosa de ácido cítrico al 10% se añade a la mezcla y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.879 g, rendimiento: 93%).

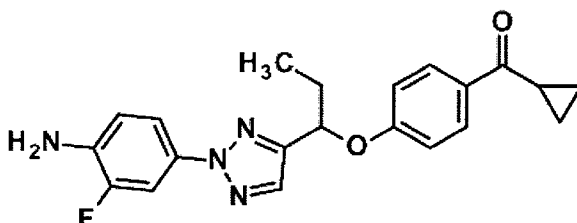
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.45 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.18-8.14 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.97-7.89 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.38-7.35 (1H, m), 5.83-5.78 (1H, m), 3.43-3.37 (1H, m), 1.85 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.22-1.19 (2H, m), 1.09-1.04 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

(4-{1-[2-(4-Amino-3-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]propoxi}fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 54]



Azida difenilfosforilo (0.395 ml, 1.83 mmol) se agregó a una solución de terc-butanol (10 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 7 (0.500 g, 1.22 mmol) y trietilamina (0.340 ml, 2.44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90°C durante 3.5 horas y luego se regresó a temperatura ambiente. El solvente en la mezcla de reacción se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar una mezcla (0.616 g) que contiene [4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil]carbamato de terc-butilo.

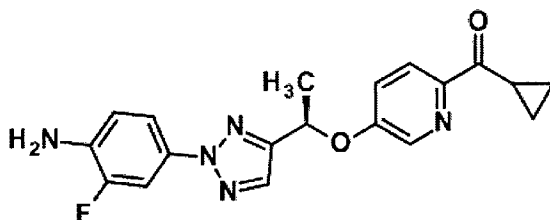
Ácido trifluoroacético (6 ml) se agregó a una solución de diclorometano (12 ml) de la mezcla (0.610 g) descrita anteriormente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y agua se agregaron el residuo resultante, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (242 mg, rendimiento: 52%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.97-7.93 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.64-7.61 (2H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 6.86-6.82 (1H, m), 5.49-5.45 (1H, m), 3.85 (2H, br s), 2.62-2.56 (1H, m), 2.20-2.04 (2H, m), 1.20-1.16 (2H, m), 1.09-1.05 (3H, m), 1.00-0.95 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 28**(5-((1R)-1-[2-(4-Amino-3-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etoxi)piridin-2-il)(ciclopropil)metanona**

[Fórmula química 55]



Azida urenimiosilicio (0.109 ml, 0.705 mmol) se agregó a una solución de terc-butanol (5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 26 (0.207 g, 0.522 mmol) y trietilamina (0.146 ml, 1.04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90°C durante 2.5 horas y luego se regresó a temperatura ambiente. El solvente en la mezcla de reacción se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/hexano) para dar una mezcla (0.287 g) que contiene (4-{4-[(1R)-1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo.

Ácido trifluoroacético (3 ml) se agregó a una solución de diclorometano (6 ml) de la mezcla (0.282 g) descrita anteriormente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y agua se agregaron el residuo resultante, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (190 mg, rendimiento:

99%).

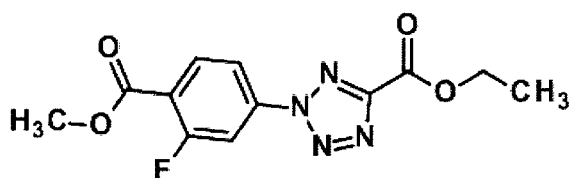
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.42 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.00-7.98 (1H, m), 7.72-7.68 (2H, m), 7.64-7.61 (1H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 5.78-5.73 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 1.82 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

2-[3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo

[Fórmula química 56]



Hidrazida sulfonil benceno (2.55 g, 14.8 mmol) se agregó a una solución de etanol (86 ml) de etilo glioxalato (solución de tolueno al 50%, 4.53 g, 22.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con piridina (86 ml). Esta mezcla se designó la mezcla de reacción A. Por otra parte, 4-amino-2-fluorobenzoato de metilo (Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 7042-7051.) (2.50 g, 14.8 mmol) se suspendió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 4N (18 ml), y una solución acuosa (4 ml) de nitrito de sodio (1.12 g, 16.3 mmol) se añadió a la suspensión resultante bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, y luego la mezcla de reacción obtenida se añadió a gotas a la mezcla de reacción A bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La

capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (2.01 g, rendimiento: 46%).

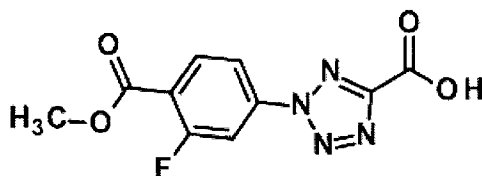
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.22-8.18 (1H, m), 8.13-8.06 (2H, m), 4.62-4.57 (2H, m), 3.99 (3H, s), 1.52-1.49 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

Ácido 2-[3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil]-2H-tetrazol-5-carboxílico

[Fórmula química 57]



Una solución acuosa (20 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (0.314 g, 7.48 mmol) se añadió a una solución mixta que contiene tetrahidrofurano (40 ml) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 29 (2.00 g, 6.80 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (7.48 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.32 g, rendimiento: 73%).

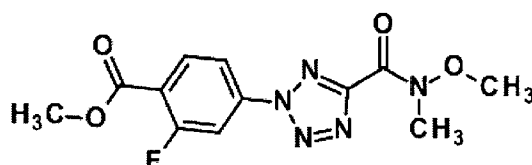
^1H -RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

8.23-8.10 (3H, m), 3.92 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

2-Fluoro-4-{5-[metoxi(metil)carbamoil]-2H-tetrazol-2-il}benzoato de metilo

[Fórmula química 58]



Trietilamina (1.63 ml, 11.7 mmol) se agregó a una suspensión de diclorometano (26 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 30 (1.30 g, 4.88 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.572 g, 5.86 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.12 g, 5.86 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0.897 g, 5.86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 58 horas. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo/diclorometano) para dar el compuesto del título (1.18 g, rendimiento: 78%).

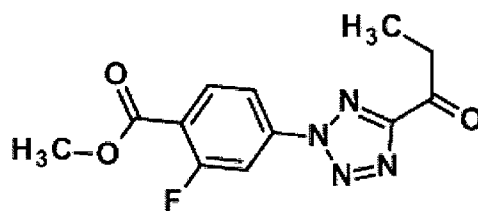
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.21-8.18 (1H, m), 8.11-8.02 (2H, m), 3.99 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.46 (3H, br s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 32

2-Fluoro-4-(5-propionil-2H-tetrazol-2-il)benzoato de metilo

[Fórmula química 59]



Cloruro de etilmagnesio (como un activador, 10% en mol de cloruro de zinc está contenido, solución de tetrahidrofurano 1.0 mol/L, 2.52 ml, 2.52 mmol) fue añadido gota a gota una solución de tetrahidrofurano (12 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 31 (0.600 g, 1.94 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 200 minutos, y luego fue agregado más cloruro de etilmagnesio (el mismo que el anterior, 2.52 ml, 2.52 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (0.420 g, rendimiento: 78%).

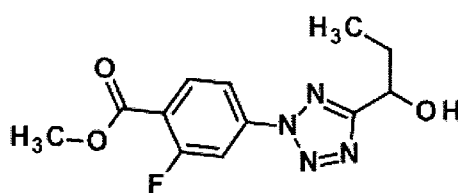
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.22-8.18 (1H, m), 8.13-8.06 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.30-3.25 (2H, m), 1.34-1.31 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 33

2-fluoro-4-[5-(1-hidroxipropil)-2H-tetrazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 60]



Borohidruro de sodio (0.756 g, 19.0 mmol) se agregó a una suspensión de metanol (8.5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 32 (0.419 g, 1.51 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo/diclorometano) para dar el compuesto del título (0.340 g, rendimiento: 81%).

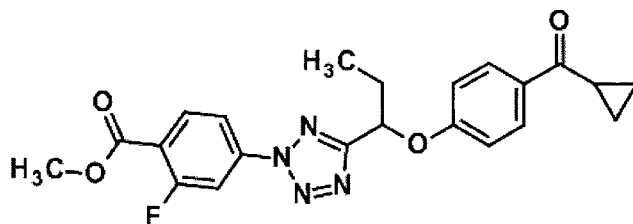
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.18-8.14 (1H, m), 8.05-7.97 (2H, m), 5.11-5.06 (1H, m), 3.99 (3H, s), 2.65-2.63 (1H, m), 2.18-1.99 (2H, m), 1.08-1.05 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 34

4-(5-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 61]



Azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.298 g, 1.30 mmol) se añadió a

una solución de tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 33 (0.330 g, 1.18 mmol), ciclopropil(4-hidroxifenil) metanona (0.210 g, 1.30 mmol) y trifenilfosfina (0.340 g, 1.30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (23% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.414 g, rendimiento: 83%).

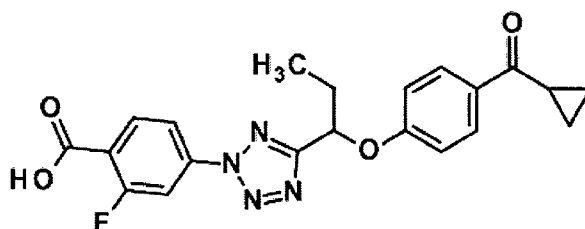
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.17-8.13 (1H, m), 8.03-7.95 (4H, m), 7.08-7.05 (2H, m), 5.67-5.64 (1H, m), 3.98 (3H, s), 2.62-2.56 (1H, m), 2.38-2.21 (2H, m), 1.20-1.16 (2H, m), 1.13-1.09 (3H, m), 1.00-0.97 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 35

Ácido 4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 62]



Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (2.13 ml) fue agregado a una solución de tetrahidrofurano (8.2 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 34 (0.410 g, 0.966 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas y luego regresó a temperatura ambiente. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó

en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (2.13 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.396 g, rendimiento: 100%).

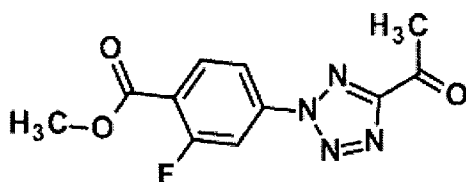
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.25-8.21 (1H, m), 8.06-7.96 (4H, m), 7.08-7.06 (2H, m), 5.68-5.65 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.39-2.22 (2H, m), 1.21-1.17 (2H, m), 1.13-1.10 (3H, m), 1.00-0.97 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 36

4-(5-Acetil-2H-tetrazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 63]



Bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahydrofurano 0.99 mol/L, 3.00 ml, 2.97 mmol) se agregó gota a gota a una suspensión de tetrahydrofurano (11.5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 31 (0.575 g, 1.86 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (0.295 g, rendimiento: 60%).

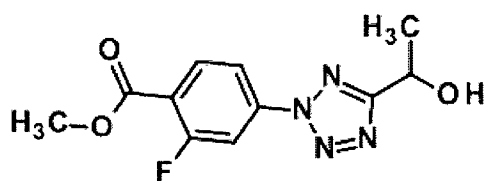
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.23-8.06 (3H, m), 4.00 (3H, s), 2.86 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 37

2-Fluoro-4-[5-(1-hidroxietil)-2H-tetrazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 64]



Borohidruro de sodio (97.5 mg, 2.45 mmol) se agregó a metanol mezclado (4.4 ml) y suspensión de tetrahidrofurano (4.4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 36 (0.294 g, 1.11 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12% de acetato de etilo/diclorometano) para dar el compuesto del título (0.258 g, rendimiento: 87%).

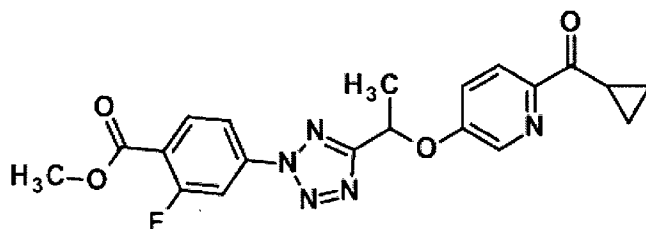
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.19-8.15 (1H, m), 8.05-7.97 (2H, m), 5.34-5.28 (1H, m), 3.99 (3H, s), 1.76 (3H, d, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 38

4-[5-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-2H-tetrazol-2-il]-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 65]



Azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.276 g, 1.05 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 37 (0.255 g, 0.958 mmol), el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 24 (0.172 g, 1.05 mmol) y trifenilfosfina (0.340 g, 1.30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.345 g, rendimiento: 88%).

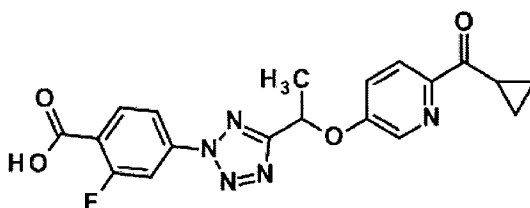
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.47-8.46 (1H, m), 8.18-8.14 (1H, m), 8.03-7.95 (3H, m), 7.45-7.42 (1H, m), 5.96-5.91 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.45-3.38 (1H, m), 1.97 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 39

Ácido 4-[5-(1-{[6-(ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi}etil)-2H-tetrazol-2-il]-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 66]



Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1.80 ml) fue agregado a una solución de tetrahidrofurano (6.7 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 38 (0.337 g, 0.819 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 75 minutos y luego regresó a temperatura ambiente. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1.80 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.283 g, rendimiento: 87%).

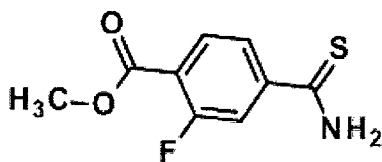
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.49 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.24-8.20 (1H, m), 8.06-7.98 (3H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.97-5.92 (1H, m), 3.42-3.36 (1H, m), 1.98 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.23-1.19 (2H, m), 1.09-1.04 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 40

4-(Aminocarbonotioil)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 67]



Un hidrato de hidrosulfuro de sodio (9.22 g, 0.165 mol) se añadió a una suspensión de N,N-dimetilformamida (74 ml) de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (WO 2010/115751) (7.37 g, 41.1 mmol) y cloruro de magnesio hexahidratado (10.0 g, 49.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a

56

temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, agua (148 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se filtró. El sólido así obtenido se añadió a una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (148 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El sólido en la mezcla de reacción se filtró para dar el compuesto del título (7.63 g, rendimiento: 87%).

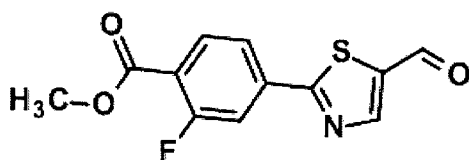
^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

10.21 (1H, s), 9.75 (1H, s), 7.94-7.90 (1H, m), 7.79-7.72 (2H, m), 3.88-3.87 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 41

2-Fluoro-4-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

[Fórmula química 68]



2-Bromomalonaldehído (5.31 g, 35.2 mmol) se agregó a una suspensión de tetrahidrofurano (100 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 40 (5.00 g, 23.5 mmol) y carbonato ácido de sodio (5.91 g, 70.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas y luego se enfrió con aire. Posteriormente, agua (1 l) se añadió a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se filtró. El sólido así obtenido se diluyó con diclorometano (300 ml) y se agitó. Posteriormente, se filtró el sólido en la mezcla de reacción. El solvente en el filtrado así obtenido se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla se agitó bajo reflujo, y luego se enfrió con hielo, y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (4.08 g, rendimiento: 66%).

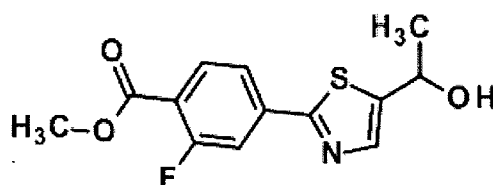
^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

10.12 (1H, m), 8.86-8.85 (1H, m), 8.05-8.02 (3H, m), 3.90-3.89 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 42

2-Fluoro-4-[5-(1-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 69]



Bromuro de metilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 1.12 mol/L, 8.75 ml, 9.80 mmol) se agregó gota a gota a una suspensión de tetrahidrofurano (40 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 41 (2.00 g, 7.54 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Posteriormente, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla para templar la reacción. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1.75 g, rendimiento: 83%).

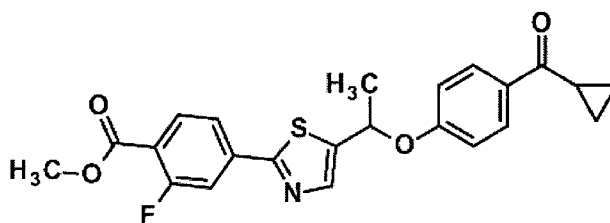
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.01-7.98 (1H, m), 7.73-7.71 (3H, m), 5.25-5.20 (1H, m), 3.96-3.95 (3H, m), 2.34-2.32 (1H, m), 1.67-1.65 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 43

4-(5-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,3-tiazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 70]



Azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.783 g, 3.40 mmol) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (17 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 42 (0.870 g, 3.09 mmol), ciclopropil(4-hidroxifenil) metanona (0.552 g, 3.40 mmol) y trifenilfosfina (0.892 g, 3.40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, el solvente en la mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (33%-43% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0.464 g, rendimiento: 35%).

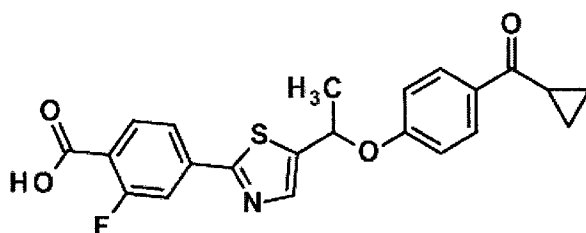
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.01-7.96 (3H, m), 7.82 (1H, m), 7.72-7.71 (1H, m), 7.70-7.69 (1H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 5.81-5.77 (1H, m), 3.95 (3H, s), 2.63-2.57 (1H, m), 1.83 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 44

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

[Fórmula química 71]



Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (5.36 ml) fue agregado a una solución de tetrahidrofurano (9.1 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 43 (0.456 g, 1.07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante 135 minutos y luego regresó a temperatura ambiente. Posteriormente, agua y éter dietílico se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se separó en dos capas. Solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (5.36 ml) se añadió a la capa acuosa así obtenida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida, y de este modo se obtuvo el compuesto del título (0.440 g, rendimiento: 100%).

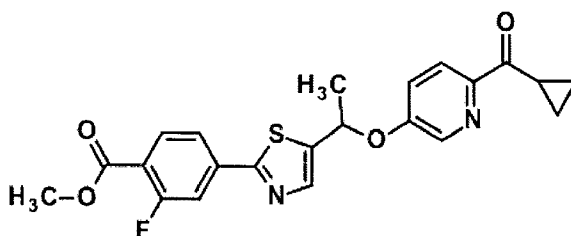
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δppm:

13.44 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 8.02-7.93 (3H, m), 7.83-7.79 (2H, m), 7.19-7.15 (2H, m), 6.20-6.15 (1H, m), 2.86-2.80 (1H, m), 1.75-1.74 (3H, m), 0.98-0.96 (4H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 45

4-[5-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 72]



Se agregó trifenilfosfina (102 mg, 0.391 mmol) y azodicarboxilato de di-ter-butilo (90.0 mg, 0.391 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (1.8 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 42 (100 mg, 0.355 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 24 (63.8 mg, 0.391 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos.. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 75:25, v/v) para dar el compuesto del título (89.6 mg, rendimiento: 59%).

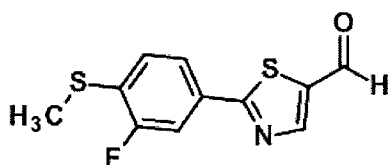
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.40 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.03-7.97 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.73-7.69 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.82 (1H, q, $J = 6$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.45-3.37 (1H, m), 1.86 (4H, d, $J = 6$ Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 46

2-[3-Fluoro-4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-5-carbaldehído

[Fórmula química 73]



Carbonato ácido de sodio (2.06 g, 24.6 mmol) y bromomalonaldehído (1.85 g, 12.3 mmol) se añadieron a una solución de tetrahidrofurano (40 ml) de 4-(metiltio) tiobenzamida (1.50 g, 8.18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1.5 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla

60
61

resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-acetato de etilo (5:1, v/v) para dar el compuesto del título (1.74 g, rendimiento: 90%).

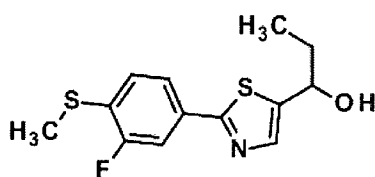
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

10.03 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.26 (1H, s), 2.54 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 47

1-{2-[3-Fluoro-4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propan-1-ol

[Fórmula química 74]



Cloruro de zinc (403 mg, 2.96 mmol) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (37 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 46 (1.74 g, 7.39 mmol) a 0°C , posteriormente, solución de bromuro de etilmagnesio-tetrahidrofurano 1.00 M (8.87 ml, 8.87 mmol) se añadió lentamente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, solución de bromuro de etilmagnesio-tetrahidrofurano 1.00 M (8.87 ml, 8.87 mmol) lentamente se añadió a la mezcla, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante

se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1.51 g de rendimiento: 77%).

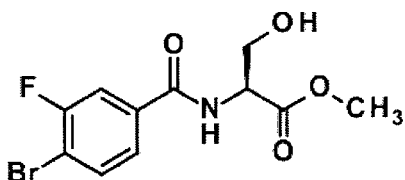
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.83 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.90 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.18 (1H, br s), 1.97-1.84 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 48

Éster metílico de N-(4-bromo-3-fluorobenzoyl)-L-serina

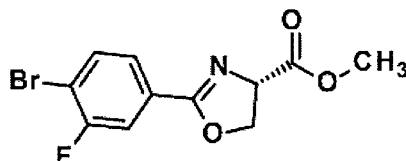
[Fórmula química 75]



1-Hidroxibenzotriazol monohidratado (839 mg, 5.48 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.05 g, 5.48 mmol) se agregaron a una solución de N,N-dimetilformamida (34 ml) de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (1.00 g, 4.57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y luego clorhidrato de éster metílico de L-serina (1.42 g, 9.13 mmol) y trietilamina (1.27 ml, 9.13 mmol) se añadieron a la mezcla. La mezcla resultante se agitó además a la misma temperatura durante 15 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título crudo (1.63 g).

EJEMPLO DE REFERENCIA 49**(4S)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo**

[Fórmula química 76]



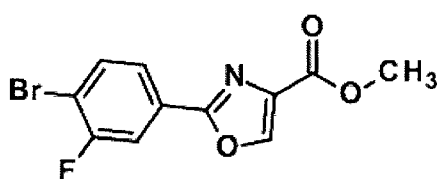
El compuesto crudo obtenido en el ejemplo de referencia 48 (1.00 g) se disolvió en diclorometano (16 ml) y trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (614 μ l, 4.69 mmol) se añadió a la mezcla a -78°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y luego el carbonato de potasio (1.30 g, 9.37 mmol) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 $\rightarrow$ 30:70, v/v) para dar el compuesto del título (625 mg, rendimiento: 74%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.73 (1H, dd, $J = 9, 1$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8, 1$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8, 6$ Hz), 4.95 (1H, dd, $J = 11, 8$ Hz), 4.72 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 11, 9$ Hz), 3.83 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 50**2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo**

[Fórmula química 77]



El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 49 (400 mg, 1.32 mmol) se disolvió en diclorometano (6.6 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno (613 μ l, 4.10 mmol) y bromotriclorometano (404 μ l, 4.10 mmol) se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 $\rightarrow$ 30:70, v/v) para dar el compuesto del título (368 mg, rendimiento: 93%).

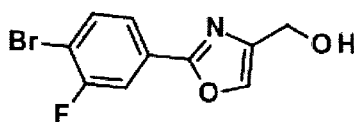
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.31 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.80 (1H, td, $J = 8, 2$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 3.97 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 51

[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metanol

[Fórmula química 78]



El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 50 (363 mg, 1.21 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml), y solución de hidruro de diisobutilaluminio-hexano 1.02 M (1.19 ml, 1.21 mmol) se añadió a la mezcla a -

84
65

78°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, solución de hidruro de diisobutilaluminio-hexano 1.02 M (1.19 ml, 1.21 mmol) se agregó a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (600 μ l) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se retiró el material insoluble generado por filtración a través de Celite, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 $\rightarrow$ 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (195 mg, rendimiento: 59%).

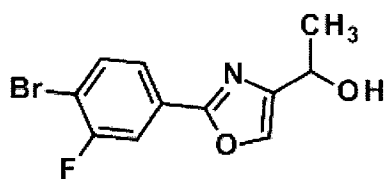
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.78 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 4.69 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.06 (1H, br s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 52

1-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]etanol

[Fórmula química 79]



El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 51 (1.55 g, 5.70 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml), y Dess-Martin periodinano (3.62 g, 8.55 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y solución de sulfito de sodio acuosa 1 M se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5

minutos y luego se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante (1.61 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). Posteriormente, solución de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano 1.10 M (5.70 ml, 6.27 mmol) se añadió a la mezcla a 0°C durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Ácido clorhídrico 1 M se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 → 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (1.37 g, rendimiento: 84%).

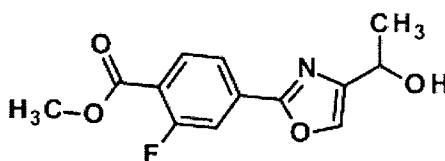
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.78 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 7.61 (1H, s), 4.95-4.88 (1H, m), 2.27 (1H, br s), 1.58 (3H, d, $J = 6$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 53

2-Fluoro-4-[4-(1-hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 80]



Trietilamina (2.00 ml, 14.4 mmol) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro-diclorometano (782 mg, 0.958 mmol) se agregaron a una solución de dimetilformamida (25 ml) metanol (25 ml)

66
67
67

del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 52 (1.37 g, 4.79 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en 80°C por 5 horas bajo flujo de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, entonces acetato de etilo y agua se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se retiró el material insoluble generado por filtración a través de Celite, y luego la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50 v/v) para dar el compuesto del título (1.06 g, rendimiento: 83%).

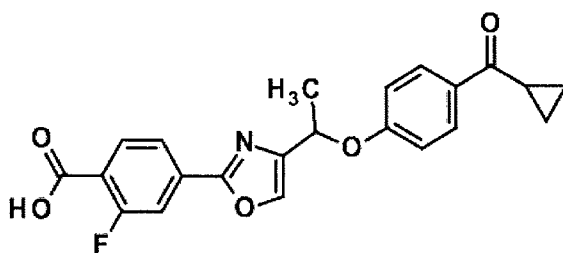
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.03 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 7.65 (1H, s), 4.97-4.90 (1H, m), 3.96 (3H, s), 2.27 (1H, d, J = 5 Hz), 1.59 (3H, d, J = 8 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 54

Ácido 4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxietil]-1,3-oxazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 81]



Trifenilfosfina (442 mg, 1.68 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (388 mg, 1.68 mmol) se añadieron a una solución de tetrahidrofurano (15 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 53 (406 mg, 1.53 mmol) y

ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (273 mg, 1.68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, el compuesto así obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml), entonces solución de hidróxido de sodio acuosa 2 M (0.765 ml, 1.53 mmol) se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:4, v/v) para dar el compuesto del título (311 mg, rendimiento: 51%).

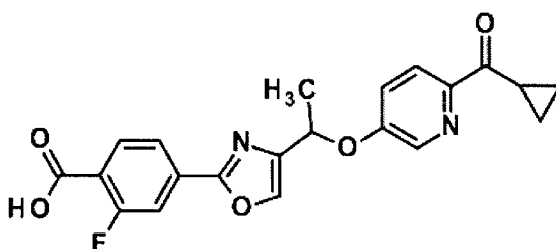
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.18-8.05 (1H, m), 8.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.95-7.80 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.55 (1H, q, $J = 6$ Hz), 2.66-2.57 (1H, m), 1.76 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 55

Ácido 4-[4-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 82]



68
69

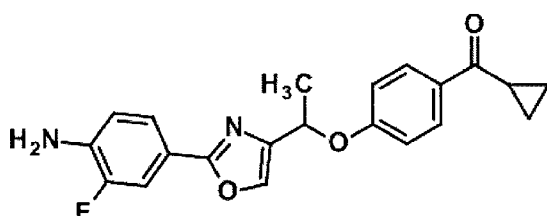
Trifenilfosfina (1.14 g, 4.35 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (1.00 g, 4.35 mmol) se añadieron a una solución de tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 53 (1.05 mg, 3.96 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 24 (646 mg, 3.96 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y entonces se agitó además a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 75:25, v/v) para dar un producto y el producto (1.16 g) así obtenido se disolvió en una mezcla tetrahidrofurano (4.0 ml)-metanol (4.0 ml). Posteriormente, solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (4.0 ml) se añadió a la mezcla resultante a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se añadió agua a la mezcla de reacción resultante, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Ácido sulfúrico 1 M se añadió a la mezcla para ajustar el pH a 6, y luego la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-éter diisopropílico (2:1, v/v) para dar el compuesto del título (904 mg, rendimiento: 58%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.45 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 11, 2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.58 (1H, q, $J = 7$ Hz), 3.45-3.37 (1H, m), 1.81 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.24-1.19 (2H, m), 1.10-1.04 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 56**(4-{1-[2-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}fenil)(ciclopropil)metanona**

[Fórmula química 83]



Trietilamina (0.121 ml, 0.865 mmol) y azida difenilfosforilo (0.186 ml, 0.865 mmol) se agregaron a una solución de terc-butanol (15 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 54 (311 mg, 0.786 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 60°C por 5 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, una solución de cloruro de metileno (1 ml) de ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución de cloruro de metileno (2 ml) del compuesto así obtenido a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para dar el compuesto del título (123 mg, rendimiento: 44%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

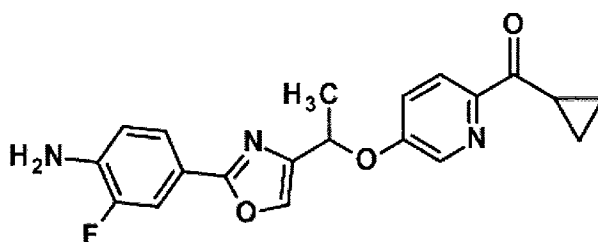
7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.67-7.61 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 7 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.52 (1H, q, J = 6 Hz), 3.27 (2H, bs), 2.64-2.56

(1H, m), 1.74 (3H, d, J = 6 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.02-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 57

(5-{1-[2-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}piridin-2-il)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 84]



Trietilamina (0.174 ml, 1.25 mmol) y azida difenilfosforilo (0.268 ml, 1.25 mmol) se agregaron a una solución de terc-butanol (5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 55 (411 mg, 1.04 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó en 90°C durante 6 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, el ácido trifluoroacético (2 ml) se añadió a una solución de cloruro de metileno (2 ml) del compuesto así obtenido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para dar el compuesto del título (326 mg, rendimiento: 86%).

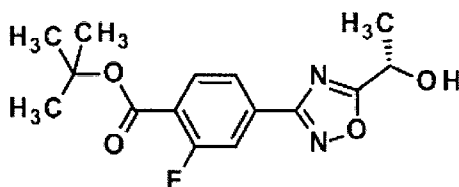
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.49-8.48 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.43-7.39 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J = 9, 9 Hz), 5.57 (1H, q, J = 6 Hz), 3.45-3.38 (1H, m), 1.78 (3H, d, J = 6 Hz), 1.25-1.20 (2H, m), 1.10-1.06 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 58

2-fluoro-4-{5-[(1S)-1-hidroxietil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 85]



Se agregaron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (16.7 g, 109 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41.8 g, 218 mmol) a una solución de dimetilformamida (540 ml) de ácido (2S)-2-acetoxipropiónico (14.4 g, 109 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, 4-amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de terc-butilo (WO 2011/016469) (27.7 g, 109 mmol) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y entonces se agitó además a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego agua y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 85:15, v/v) para dar un compuesto, y después el compuesto (32.1 g, 91.6 mmol) así obtenido se disolvió en metanol (360 ml).

Carbonato de potasio (12.7 g, 91.6 mmol) se añadió a la mezcla bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Ácido clorhídrico 2M se añadió a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 6.0, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano para dar el compuesto del título (26.4 g de rendimiento: 93%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

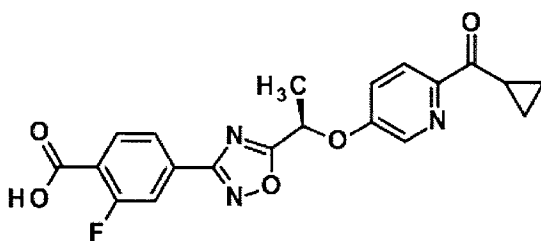
7.97 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5.18 (1H, q, $J = 7$ Hz), 1.73 (4H, d, $J = 7$ Hz), 1.60 (9H, s);

MS (FAB) m/z : 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

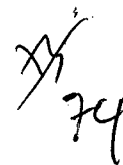
EJEMPLO DE REFERENCIA 59

Ácido 4-{5-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 86]



Se agregaron trifenilfosfina (468 mg, 1.78 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (411 mg, 1.78 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (8.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 58 (500 mg, 1.62 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 24 (291 mg, 1.78 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 minuto. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó



por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 75:25, v/v) para dar un producto crudo, y después el producto crudo (1.18 g) así obtenido se disolvió en acetonitrilo (5.0 ml). Posteriormente, el ácido sulfúrico concentrado (400 μ L) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó en 80°C durante 30 minutos. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 6 mediante el uso de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 → 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (431 mg, rendimiento: 67%).

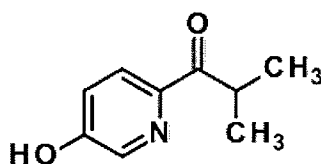
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.48 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 11, 2$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.80 (1H, q, $J = 7$ Hz), 3.44-3.37 (1H, m), 1.97 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.24-1.19 (2H, m), 1.11-1.05 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 60

1-(5-Hidroxipiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ona

[Fórmula química 87]



Solución de cloruro de isopropilmagnesio-tetrahidrofurano 1.0 M (104

ml, 104 mmol) se añadió lentamente a una solución de tetrahidrofurano (80 ml) de 5-hidroxipiridin-2-carbonitrilo (5.00 g, 41.6 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Ácido clorhídrico 1M se añadió a la mezcla de reacción, posteriormente, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla resultante para ajustar el pH a 6, y luego la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (3.35 g, rendimiento: 49%).

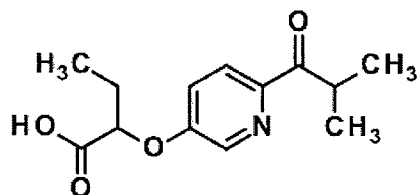
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.31 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 4.05-3.98 (1H, m), 1.20 (6H, d, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 61

Ácido 2-[(6-isobutirilpiridin-3-il)oxi]butírico

[Fórmula química 88]



Se agregó carbonato de potasio (4.81 g, 34.8 mmol) a una solución de acetonitrilo (23 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 60 (2.83 g, 17.1 mmol) y 2-bromobutirato de etilo (4.97 g, 25.5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 45 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa

orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 85:15, v/v) para dar un compuesto y el compuesto (4.89 g) así obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml)-metanol (20 ml). Posteriormente, la solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (20.6 ml) se añadió a la mezcla resultante a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y luego la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Ácido clorhídrico 2 M se añadió a la mezcla resultante para ajustar el pH a ácido, y luego la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano para dar el compuesto del título (4.36 g de rendimiento: 100%).

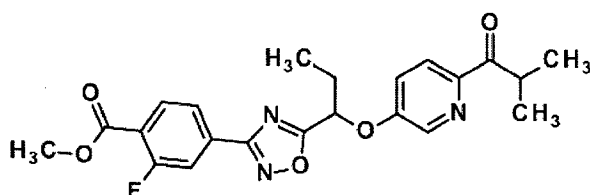
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.35 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 9$, 3 Hz), 4.74 (1H, dd, $J = 7$, 5 Hz), 4.04-3.95 (1H, m), 2.17-2.03 (2H, m), 1.19 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 62

2-fluoro-4-(5-{1-[(6-isobutirilpiridin-3-il)oxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo

[Fórmula química 89]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (722 mg, 4.71 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.81 g, 9.43 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 61 (1.18 g, 4.71 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, 4-amino(hidroxiimino) metil-2-fluorobenzoato de metilo (WO 2011/016469), (1.00 g, 4.71 mmol) se agregó a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y luego se agitó adicionalmente a 100°C durante 2.5 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 → 70:30, v/v) para dar el compuesto del título (1.68 g, rendimiento: 84%).

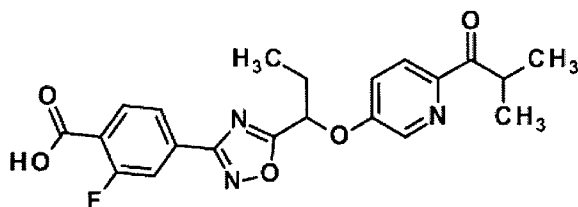
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.42 (1H, d, J = 3 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.07-4.00 (1H, m), 3.97 (3H, s), 2.38-2.24 (2H, m), 1.18 (6H, d, J = 7 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 63

Ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[(6-isobutirilpiridin-3-il)oxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

[Fórmula química 90]



Solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (4.72 ml, 4.72 mmol) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (5.0 ml)-metanol (5.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 62 (1.68 g, 3.93 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Ácido clorhídrico 1 M se añadió a la mezcla resultante para ajustar el pH a ácido, y luego la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1.50 g de rendimiento: 93%).

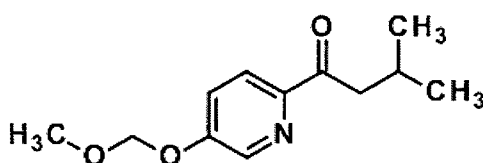
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.45 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8, 1$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 11, 1$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 4.08-3.98 (1H, m), 2.41-2.23 (2H, m), 1.18 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 64

1-[5-(Metoximetoxi)piridin-2-il]-3-metilbutan-1-ona

[Fórmula química 91]



Solución de bromuro de isobutilmagnesio-tetrahidrofurano 1.0 M (9.14 ml, 9.14 mmol) se añadió lentamente a una solución de tetrahidrofurano (12 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 22 (1.00 g, 6.09 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 horas. Ácido clorhídrico 2M se añadió a la mezcla de reacción, posteriormente, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla resultante para ajustar el pH a básica, y luego la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 → 80:20, v/v) para dar el compuesto del título (1.24 g, rendimiento: 91%).

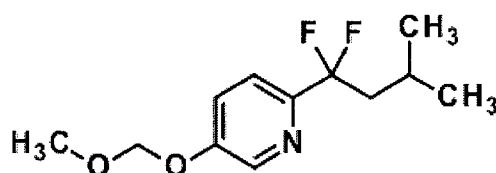
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.41 (1H, d, J = 3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.27 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.05 (2H, d, J = 7 Hz), 2.36-2.26 (1H, m), 0.99 (6H, d, J = 6 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 65

2-(1,1-Difluoro-3-metilbutil)-5-(metoximetoxi)piridina

[Fórmula química 92]



Trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (868 µl, 6.62 mmol) y etanol (una

gota) se agregaron al compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 64 (493 mg, 2.21 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 días. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio fue añadida a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 → 85:15, v/v) para dar el compuesto del título (144 mg, rendimiento: 27%).

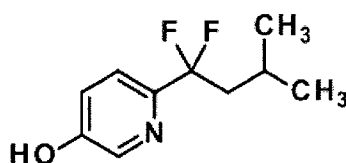
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.42 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 5.23 (2H, s), 3.50 (3H, s), 2.22 (2H, td, $J = 18, 7$ Hz), 1.93-1.84 (1H, m), 0.95 (6H, d, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 66

6-(1,1-Difluoro-3-metilbutil)piridin-3-ol

[Fórmula química 93]



Ácido clorhídrico 2M (2.0 ml) se añadió a una solución de tetrahidrofurano (2.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 65 (137 mg, 0.559 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego solución acuosa de hidróxido de sodio 1M se agregó a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 7. Posteriormente, la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después

se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-diclorometano para dar el compuesto del título (88.0 mg de rendimiento: 79%).

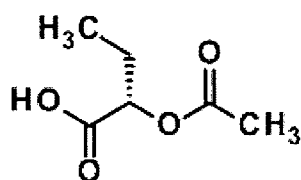
(500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.27 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 2.20 (2H, td, $J = 18, 7$ Hz), 1.92-1.83 (1H, m), 0.94 (6H, d, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 67

Ácido (2S)-2-acetoxi butírico

[Fórmula química 94]



Se agregaron acetato de sodio (11.9 g, 146 mmol) y nitrito de terc-butilo (15.0 g, 146 mmol) a una solución de ácido acético (300 ml) de ácido (2S)-2-aminobutírico (10.0 g, 97.0 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se destiló bajo presión reducida, a continuación se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y además, el residuo resultante hirvió de manera azeotrópica dos veces con 1,4-dioxano (50 ml) para dar el compuesto del título (8.4 g, rendimiento: 60%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

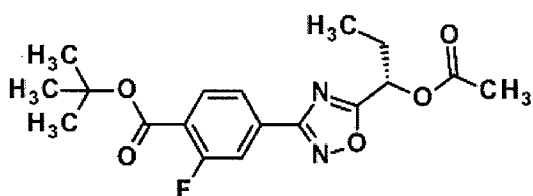
5.00 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.94-1.90 (2H, m), 1.03 (3H, t, $J = 7$ Hz);

MS (FAB) m/z: 147 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 68

4-{5-[(1S)-1-acetoxipropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 95]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (7.2 g, 53.0 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (20.3 g, 159 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (200 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 67 (7.8 g, 53.0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2 (13.5 g, 53.0 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se agitó adicionalmente a 100°C durante 3 horas. Después que la mezcla de reacción se regreso a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 85:15, v/v) para dar el compuesto del título (14.7 g, rendimiento: 76%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.96 (1H, t, J = 8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 5.92 (1H, t, J = 7 Hz), 2.21 (3H, s), 2.16-2.08 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.05 (3H,

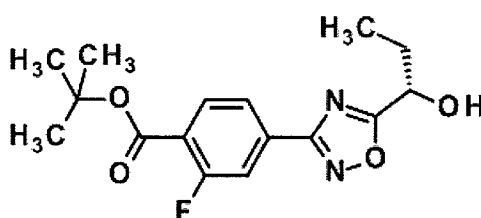
t, J = 7 Hz);

MS (FAB) m/z: 365 [M+H]⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 69

2-Fluoro-4-{5-[(1S)-1-hidroxipropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 96]



Se agregó carbonato de potasio (8.4 g, 61 mmol) a una solución en metanol (100 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 68 (14.7 g, 40.3 mmol), bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 2 N a la misma temperatura hasta obtener un valor de pH de 6.0. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 80:20, v/v) para dar el compuesto del título (12.9 g, rendimiento: 84%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

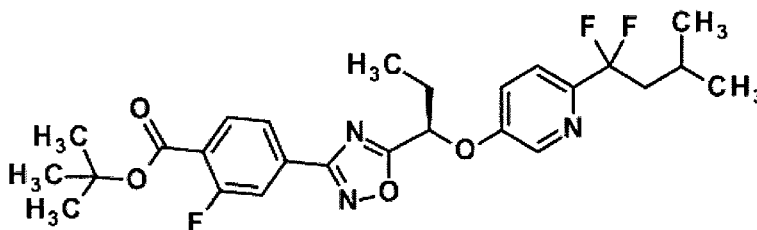
7.97 (1H, t, J = 8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 11 Hz), 4.98 (1H, q, J = 6 Hz), 2.54 (1H, brs), 2.14-1.96 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.08 (3H, t, J = 7 Hz);

MS (FAB⁺) m/z: 323 [M+H]⁺.

EJEMPLO DE REFERENCIA 70

4-{5-[(1R)-1-{[6-(1,1-Difluoro-3-metilbutil)piridin-3-il]oxi}propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 97]



Trifenilfosfina (57.4 mg, 0.219 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (50.4 mg, 0.219 mmol) se añadieron a una solución de tetrahidrofurano (1.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 69 (70.5 mg, 0.219 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 66 (40.0 mg, 0.199 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y entonces se agitó además a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 → 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (87.0 mg, rendimiento: 87%).

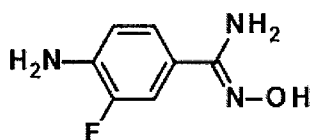
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 11 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2.38-2.13 (4H, m), 1.91-1.82 (1H, m), 1.16 (3H, t, J = 7 Hz), 0.94 (6H, d, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 71

4-Amino-3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboxiimidamida

[Fórmula química 98]



Una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (2.18 ml, 33.1 mmol) se agregó a una solución de 2-propanol (44 ml) de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (3.00 g, 22.0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C por 5 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para dar el compuesto del título (3.67 g, rendimiento: 98%).

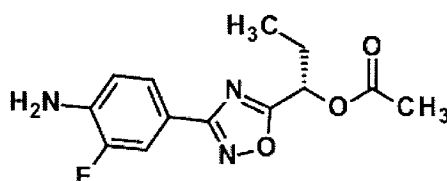
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

9.35 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.63 (2H, s), 5.33 (2H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 72

Ácido (1S)-1-[3-(4-amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil acético

[Fórmula química 99]



Se agregaron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (577 mg, 3.77 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.44 g, 7.53 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (19 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 67 (550 mg, 3.77 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, el

compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 71 (637 mg, 3.77 mmol) se agregó a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y luego se agitó adicionalmente a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 60:40, v/v) para dar el compuesto del título (563 mg, rendimiento: 62%).

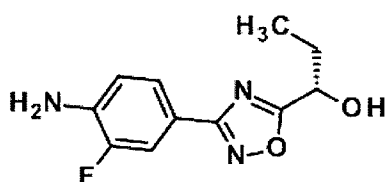
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.74-7.66 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.90 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.03 (1H, s), 2.19 (3H, d, J = 4 Hz), 2.16-2.04 (2H, m), 1.03 (2H, t, J = 8 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 73

(1S)-1-[3-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-ol

[Fórmula química 100]



Se agregó carbonato de potasio (417 mg, 3.02 mmol) a una solución de metanol (10 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 72 (562 mg, 2.01 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Ácido clorhídrico 1 M se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio

98
57

anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (438 mg, rendimiento: 92%).

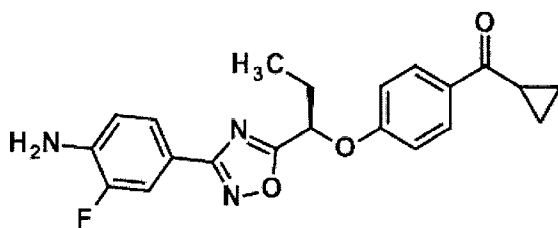
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.74-7.66 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 4.92 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 4.04 (2H, br s), 2.64 (1H, br s), 2.11-1.93 (2H, m), 1.06 (3H, t, $J = 8$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 74

[4-(((1R)-1-[3-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}oxi)fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 101]



Trifenilfosfina (243 mg, 0.927 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (214 mg, 0.927 mmol) se añadieron a una solución de tetrahidrofurano (4.2 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 73 (200 mg, 0.843 mmol) y ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (150 mg, 0.927 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y entonces se agitó además a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 85:15 $\rightarrow$ 70:30, v/v) para dar el compuesto del título (279 mg, rendimiento: 87%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

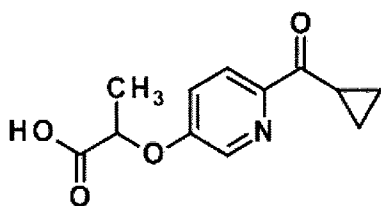
7.98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.72-7.65 (2H, m), 7.03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.81

(1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.47 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.04 (2H, s), 2.62-2.56 (1H, m), 2.33-2.16 (2H, m), 1.22-1.17 (2H, m), 1.12 (3H, t, J = 7 Hz), 1.01-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 75

Ácido 2-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]propiónico

[Fórmula química 102]



Se agregó carbonato de potasio (1.27 g, 9.19 mmol) a una solución de acetonitrilo (10 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 24 (1.00 g, 6.13 mmol) y 2-bromopropionato de metilo (1.02 g, 6.13 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo una vez con tolueno. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante (1.44 g) se disolvió en tetrahidrofurano (7.0 ml)-metanol (7.0 ml). Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (6.93 ml, 6.93 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se añadió agua a la mezcla de reacción resultante, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Ácido sulfúrico 1 M se añadió a la mezcla para ajustar el pH a 6, y luego la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y

88
89

el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-éter diisopropílico (10:1, v/v) para dar el compuesto del título (1.27 g, rendimiento: 88%).

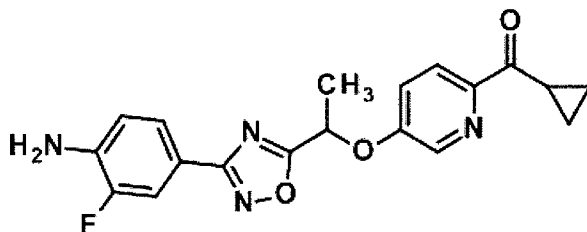
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.38 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 4.93 (1H, q, $J = 7$ Hz), 3.41-3.35 (1H, m), 1.74 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.25-1.20 (2H, m), 1.10-1.05 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 76

(5-{1-[3-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etoxi}piridin-2-il)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 103]



Se agregaron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (215 mg, 1.40 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (489 mg, 2.55 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (6.4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 75 (300 mg, 1.28 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 71 (216 mg, 1.28 mmol) se agregó a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y luego se agitó adicionalmente a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (401 mg, rendimiento: 85%).

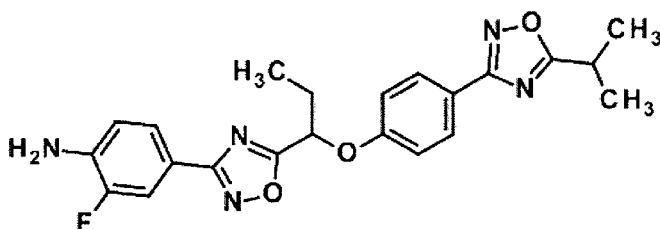
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.46 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 12, 2$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8, 2$), 7.38 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 5.73 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.06 (2H, s), 3.46-3.93 (1H, m), 1.93 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.23-1.19 (2H, m), 1.10-1.04 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 77

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

[Fórmula química 104]



Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2.66 g, 14.3 mmol) se añadió a una solución de N,N-dimetilformamida (60 ml) de ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butírico (WO 2011/016469) (4.16 g, 14.3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se agregó el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 71 (2.35 g, 14.3 mmol), y luego la mezcla se calentó a 100°C durante 3.5 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

90
91

columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para dar el compuesto del título (2.06 g, rendimiento: 35%).

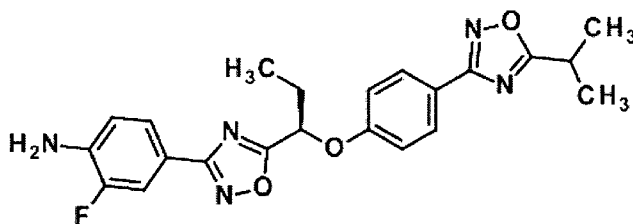
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.76-7.68 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 5.49 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4.08 (2H, bs), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.38-2.20 (2H, m), 1.47 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1.13 (3H, t, $J = 8$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 78

2-Fluoro-4-(5-((1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina

[Fórmula química 105]



Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2.53 g, 13.2 mmol) se añadió a una solución de N,N-dimetilformamida (50 ml) de ácido (2R)-2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butírico (WO 2011/016469) (1.49 g, 8.80 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se agregó el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 71 (2.55 g, 8.80 mmol) a la mezcla, y luego la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para dar el

92

compuesto del título (1.69 g, rendimiento: 45%).

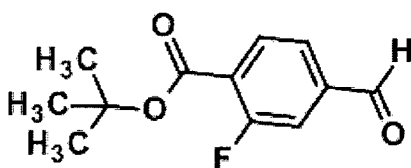
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.73-7.65 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 5.46 (1H, t, $J = 7$ Hz), 3.30-3.19 (m, 1H), 2.32-2.17 (2H, m), 1.43 (6H, d, $J = 7$ Hz), 1.13 (3H, t, $J = 8$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 79

2-Fluoro-4-formilbenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 106]



4-Amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de terc-butilo (WO 2011/016469) (3.90 g, 17.6 mmol) se disolvió en etanol (40 ml) y ácido acético (40 ml). Níquel Raney (ca. 10 g) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora bajo flujo de hidrógeno. Después el material insoluble se removió por filtración a través de Celite, se agregó agua al filtrado y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, y luego agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadieron a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 $\rightarrow$ 2:1, v/v) para dar el compuesto del título (2.21 g, rendimiento: 56%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

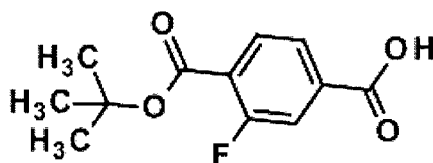
42
93

10.0 (1H, d, J = 2 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8, 2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 1.61 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 80

Ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-3-fluorobenzoico

[Fórmula química 107]



El compuesto obtenido en ejemplo de referencia 79 (1.54 g, 6.87 mmol) se disolvió en terc-butanol (15 ml) y agua (15 ml), a continuación, fosfato dihidrógeno de sodio dihidratado (5.36 g, 34.3 mmol), 2-metil-2-buteno (7.30 ml, 68.7 mmol) y clorito de sodio (2.35 g, 20.6 mmol) se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano para dar el compuesto del título (1.16 g de rendimiento: 70%).

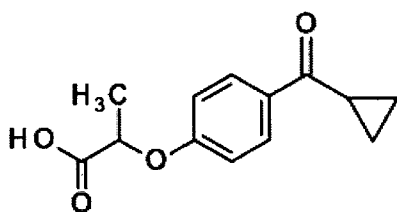
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.97-7.89 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 1.62 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 81

Ácido 2-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propionico

[Fórmula química 108]



Se agregó carbonato de potasio (6.39 g, 46.2 mmol) a una solución de acetonitrilo (200 ml) de ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (5.00 g, 30.8 mmol) y 2-bromopropionato de metilo (5.66 g, 33.9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2.5 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, acetato de etilo se agregó a la mezcla de reacción, y el material insoluble se removió por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró a alrededor la mitad de volumen bajo presión reducida, luego se agregó agua al filtrado y la mezcla resultante se extrajo una vez con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y una mezcla que contiene 2-[4-(ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propionato de metilo (7.99 g) se obtuvo. La mezcla (7.99 g) así obtenida se disolvió en metanol (100 ml), luego una solución de hidróxido de sodio acuosa 2M (31 ml, 62 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y ácido sulfúrico 2M se agregó a la mezcla resultante para ajustar el pH a 2. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 9:1 → 8:1, v/v) para dar el compuesto del título (7.03 g, rendimiento: 98%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

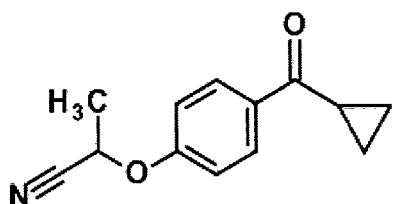
8.01-7.99 (2H, m), 6.95-6.93 (2H, m), 4.88 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2.65-

2.59 (1H, m), 1.70 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.24-1.20 (2H, m), 1.03-1.01 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 82

2-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propanonitrilo

[Fórmula química 109]



Se agregó carbonildiimidazol (1.07 g, 6.60 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (15 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 81 (1.03 g, 4.40 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Una solución de amoníaco acuosa al 28% (7 ml, cantidad excesiva) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo, v/v). Posteriormente, anhídrido trifluoroacético (0.612 ml, 4.40 mmol) se añadió a una solución de cloruro de metileno (20 ml) del compuesto así obtenido y piridina (0.708 ml, 8.79 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadieron a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 M consecutivamente y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el

9/5
9/6

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v) para dar el compuesto del título (867 mg, rendimiento: 92%).

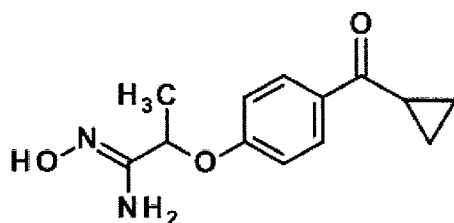
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.99 (1H, q, $J = 7$ Hz), 2.67-2.58 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.39-1.32 (2H, m), 1.06-1.01 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 83

(1Z)-2-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]-N'-hidroxipropanimidamida

[Fórmula química 110]



Una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (0.328 ml, 5.52 mmol) se agregó a una solución de etanol (4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 82 (594 mg, 2.76 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (648 mg, rendimiento: 95%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

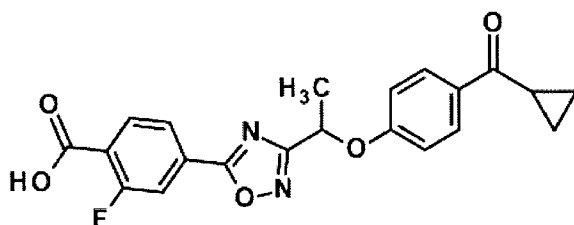
8.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.87 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.68 (2H, bs), 2.64-2.57 (2H, m), 1.64 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.25-1.18 (2H, m), 1.04-0.98 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 84

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

fluorobenzoico

[Fórmula química 111]



Se agregó monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (574 mg, 3.75 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.44 g, 7.49 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (20 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 80 (900 mg, 3.75 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 83 (930 mg, 3.75 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se calentó a 90°C durante 6 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→1:1, v/v) para dar una mezcla que contiene 4-(3-{1-[4-(ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo. Posteriormente, una solución de cloruro de metileno (2 ml) de ácido trifluoroacético (2 ml) se añadió a una solución de cloruro de metileno (4 ml) de la mezcla así obtenida a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Ácido trifluoroacético (2 ml) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:4, v/v) para dar el compuesto del título (655 mg, rendimiento: 44%).

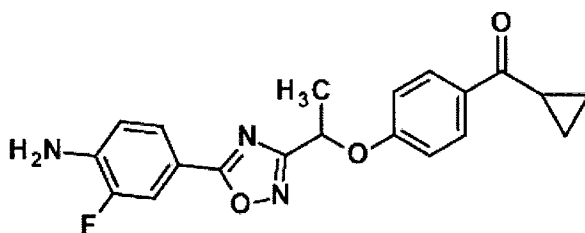
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.20-8.14 (1H, m), 8.03-7.92 (4H, m), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.72 (1H, q, $J = 7$ Hz), 2.63-2.56 (1H, m), 1.87 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.21-1.17 (2H, m), 1.01-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 85

(4-{1-[5-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etoxi}fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 112]



Trietilamina (0.193 ml, 1.39 mmol) y azida difenilfosforilo (0.299 ml, 1.39 mmol) se agregaron a una solución de terc-butanol (6 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 84 (499 mg, 1.26 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 80°C durante 6 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, una solución de cloruro de metileno (1 ml) de ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución de cloruro de metileno (2 ml) del compuesto así obtenido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Ácido

trifluoroacético (1 ml) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para dar el compuesto del título (255 mg, rendimiento: 55%).

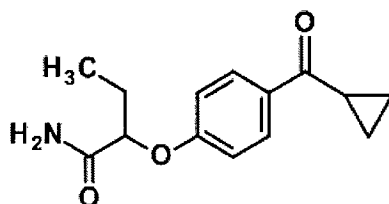
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.76-7.72 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.82 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5.66 (1H, q, $J = 7$ Hz), 2.64-2.57 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.21-1.17 (2H, m), 1.02-0.95 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 86

2-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]butanamida

[Fórmula química 113]



Fosfato tripotásico (8.17 g, 38.5 mmol) y 2-bromobutirato de etilo (4.77 ml, 32.6 mmol) se añadieron a una solución de acetona (24 ml) de ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (4.80 g, 29.6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 horas bajo reflujo. Fosfato tripotásico (1.57 g, 7.40 mmol) y 2-bromobutirato de etilo (1.08 ml, 7.40 mmol) se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas bajo reflujo. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo una vez con acetona. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =

20:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, el compuesto así obtenido se disolvió en agua (45 ml), luego una solución acuosa de hidróxido de sodio 5M (8.78 ml, 44.4 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. Carbonildiimidazol (7.20 g, 44.4 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (150 ml) del compuesto así obtenido (7.35 g, 29.5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Una solución de amoníaco acuosa al 28% (30 ml, cantidad excesiva) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo, v/v) para dar el compuesto del título (6.41 g, rendimiento: 87%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

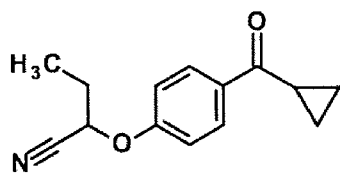
8.02 (2H, d, J = 9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9 Hz), 6.28 (1H, bs), 5.74 (1H, bs), 4.62 (1H, dd, J = 6, 5 Hz), 2.66-2.52 (1H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.25-1.20 (2H, m), 1.10-1.00 (5H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 87

2-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]butanonitrilo

[Fórmula química 114]

101



Anhídrido trifluoroacético (3.61 ml, 25.9 mmol) se agregó a una solución de cloruro de metileno (130 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 86 (6.41 g, 25.9 mmol) y piridina (4.18 ml, 51.8 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadieron a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La capa orgánica así obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1M y solución acuosa de hidróxido de sodio 1M consecutivamente y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v) para dar el compuesto del título (5.81 g, rendimiento: 98%).

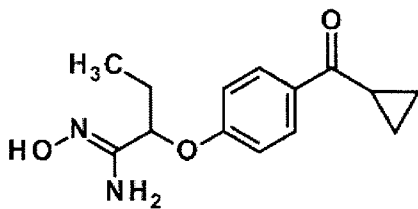
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.05 (2H, d, J = 9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9 Hz), 4.83 (1H, t, J = 6 Hz), 2.67-2.60 (1H, m), 2.19-2.12 (2H, m), 1.28-1.17 (5H, m), 1.06-0.97 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 88

(1Z)-2-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]-N'-hidroxibutananimidamida

[Fórmula química 115]



Una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (3.01 ml, 50.7 mmol) se agregó a una solución de etanol (120 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 87 (5.81 g, 25.3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (6.61 g, rendimiento: 95%).

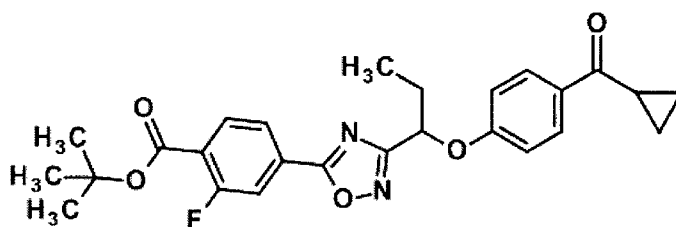
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.70 (2H, s), 4.62-4.55 (1H, m), 3.72 (1H, dq, $J = 7, 6$ Hz), 2.64-2.53 (1H, m), 2.08-1.82 (2H, m), 1.23-1.17 (2H, m), 1.09-0.92 (5H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 89

4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 116]



Se agregó monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (255 mg, 1.66 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (398 mg, 2.08 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (7 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 80 (333 mg, 1.38 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 89 (363 mg, 1.38 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se calentó a 90°C durante 6 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo, y la capa orgánica así obtenida se lavo con una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, luego se seco sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión

reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v) para dar el compuesto del título (330 mg, rendimiento: 51%).

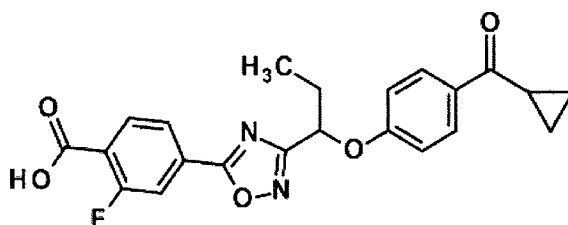
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02-7.92 (4H, m), 7.88 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.46 (1H, t, $J = 7$ Hz), 2.65-2.56 (1H, m), 2.36-2.12 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.23-1.17 (2H, m), 1.11 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.02-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 90

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

[Fórmula química 117]



Una solución de cloruro de metileno (1 ml) de ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución de cloruro de metileno (3 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 89 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:4, v/v) para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 53%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

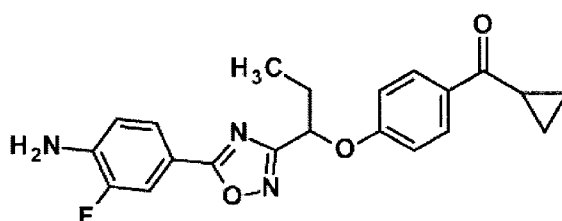
8.17 (1H, dd, $J = 8, 7$ Hz), 8.03-7.92 (4H, m), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz),

5.47 (1H, t, J = 7 Hz), 2.63-2.56 (1H, m), 2.34-2.10 (2H, m), 1.22-1.15 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 8 Hz), 1.02-0.95 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 91

(4-{1-[5-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 118]



Trietilamina (0.112 ml, 0.804 mmol) y azida difenilfosforilo (0.173 ml, 0.804 mmol) se agregaron a una solución de terc-butanol (4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 90 (300 mg, 0.731 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 60°C por 6 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, una solución de cloruro de metileno (1 ml) de ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución de cloruro de metileno (2 ml) del compuesto así obtenido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para dar el

compuesto del título (128 mg, rendimiento: 46%).

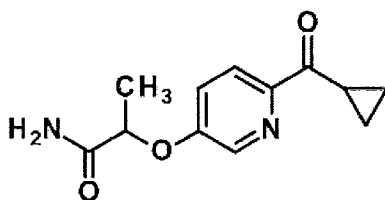
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.995 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.80-7.73 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.82 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5.39 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, s), 2.64-2.56 (1H, m), 2.34-2.10 (2H, m), 1.24-1.20 (2H, m), 1.09 (1H, t, $J = 7$ Hz), 1.04-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 92

2-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]propanamida

[Fórmula química 119]



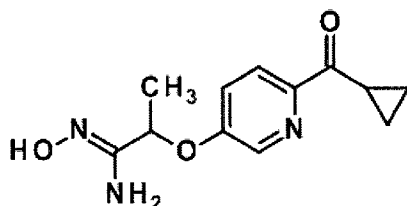
Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (788 mg, 4.86 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (8.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 75 (953 mg, 4.05 mmol) a 0°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución acuosa de amoníaco al 28% (1.0 ml) se añadió a la mezcla, y además la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título crudo (1.09 g).

EJEMPLO DE REFERENCIA 93

(1Z)-2-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}-N-hidroxiopropanimidamida

105
106

[Fórmula química 120]

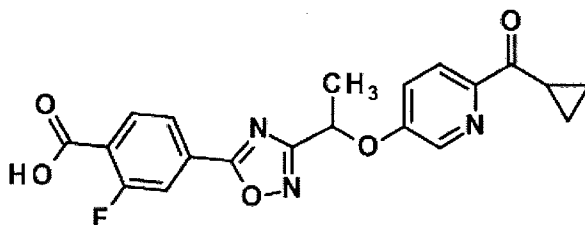


Anhídrido trifluoroacético (676 μL , 4.86 mmol) se añadió lentamente a una solución de diclorometano (8.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 92 (1.09 g) y piridina (786 μL , 9.72 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y luego se agitó aún más a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con ácido sulfúrico 0.5 M y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante (1.20 g) así obtenido se disolvió en 2-propanol (8.0 ml). Una solución acuosa de hidroxilamina 50% (401 μL , 6.08 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 20 minutos. El solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título crudo (1.30 g).

EJEMPLO DE REFERENCIA 94

Ácido 4-[3-(1-{[6-(ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 121]



Monohidrato de 1-Hidroxibenzotriazol (675 mg, 4.41 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.54 g, 8.02 mmol) se

agregaron a una solución de N,N-dimetilformamida (10 ml) de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-fluorobenzoico (J. Med. Chem. 2009, 52, 5950-5966.) (794 mg, 4.01 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución de N,N-dimetilformamida (10 ml) de la (1Z)-2-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]-N-hidroxiopropanoimidamida cruda (999 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 93 se agregó a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y luego se agitó aún más a 100°C durante 5 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 75:25, v/v) para dar un compuesto y el compuesto (457 mg, 1.11 mmol) así obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (2.0 ml)-metanol (2.0 ml). Posteriormente, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2.22 ml, 2.22 mmol) se añadió a la mezcla resultante a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Ácido sulfúrico 1 M se añadió a la mezcla resultante para ajustar el pH a 6, y luego la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-éter diisopropílico (10:1, v/v) para dar el compuesto del título (364 mg, rendimiento: 83%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

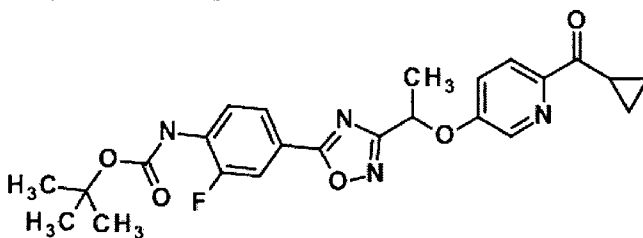
107
108

8.48 (1H, d, J = 3 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.45-3.38 (1H, m), 1.91 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 95

Ácido terc-butil 4-[3-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorofenil}carbámico

[Fórmula química 122]



Azida difenilfosforilo (84.1 μ L, 0.390 mmol) se agregó a una solución de terc-butanol (1.5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 94 (155 mg, 0.390 mmol) y trietilamina (108 μ L, 0.780 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90°C durante 3.5 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 100:0 $\rightarrow$ 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 66%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

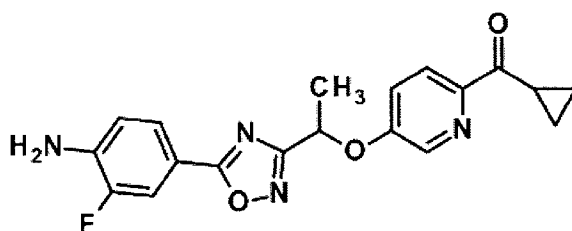
8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.34 (1H, t, J = 8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz),

6.98-6.94 (1H, m); 5.70 (1H, q, J = 7 Hz), 3.45-3.39 (1H, m), 1.89 (3H, d, J = 7 Hz), 1.54 (9H, s), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 96

(5-{1-[5-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etoxi}piridin-2-il)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 123]



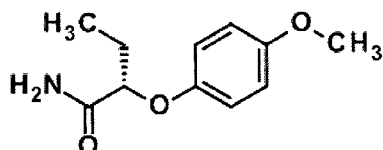
Se agregó ácido trifluoroacético (1.0 ml) a una solución en diclorometano (1.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 95 (118 mg, 0.252 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, entonces una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (91.6 mg, rendimiento: 99%).

H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9 Hz), 7.77-7.71 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.82 (1H, t, J = 9 Hz), 5.67 (1H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, s), 3.46-3.39 (1H, m), 1.87 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 97**(2S)-2-(4-Metoxifenoxi)butanamida**

[Fórmula química 124]



Hidruro de sodio (3.21 g, ca. 60% en aceite, 80.6 mmol) se agregó a una solución de 1,4-dioxano (100 ml) de 4-metoxifenol (2.50 g, 20.1 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Ácido (2S)-2-clorobutírico (2.95 g, 24.2 mmol) se añadió a la mezcla a 100°C, y luego la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 30 minutos. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, agua y ácido clorhídrico 2 M se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo, y la capa orgánica así obtenida se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue destilado bajo presión reducida y por lo tanto una mezcla que contiene ácido (2S)-2-(4-metoxifenoxi)butírico se obtuvo. Carbonildiimidazol (4.89 g, 30.2 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (100 ml) de la mezcla descrita anteriormente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, una solución acuosa de amoníaco al 28% (50 ml, cantidad excesiva) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:4, v/v) para dar el compuesto del título (3.66 g, rendimiento: 87%).

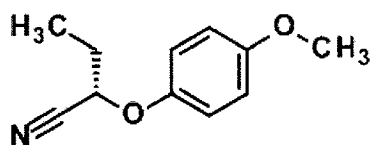
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

6.95-6.84 (4H, m), 6.49-6.35 (1H, m), 5.53-5.36 (1H, m), 4.45 (1H, dd, $J = 7, 4$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.06-1.90 (2H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 98

(2S)-2-(4-Metoxifenoxi)butanonitrilo

[Fórmula química 125]



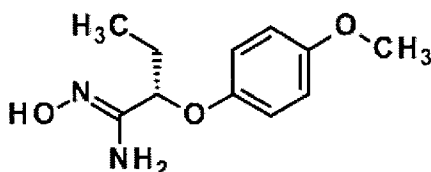
Anhídrido trifluoroacético (0.655 ml, 4.78 mmol) se agregó a una solución de cloruro de metileno (5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 97 (1.00 g, 4.78 mmol) y piridina (0.753 ml, 9.56 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se agregaron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo tres veces con éter dietílico, y la capa orgánica así obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1 M y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v) para dar el compuesto del título (859 mg, rendimiento: 94%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.65 (1H, t, $J = 7$ Hz), 3.82 (3H, s), 2.10 (2H, dq, $J = 7, 7$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 99**(1Z,2S)-N'-Hidroxi-2-(4-metoxifenoxi)butanimidamida**

[Fórmula química 126]



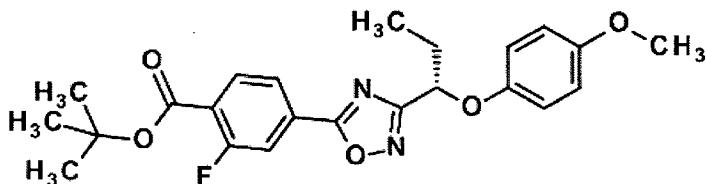
Una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (0.788 ml, 13.5 mmol) se agregó a una solución de etanol (20 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 98 (859 mg, 4.49 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C por 2 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se destiló bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.15 g, rendimiento: cuantitativo).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

6.95 (2H, d, J = 9 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9 Hz), 4.70 (2H, bs), 4.38 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.77 (3H, s), 2.02-1.80 (2H, m), 1.06 (3H, t, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 100**2-Fluoro-4-{3-[(1S)-1-(4-metoxifenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}benzoato de
terc-butilo**

[Fórmula química 127]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (320 mg, 2.09 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (802 mg, 4.18 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto obtenido en el

ejemplo de referencia 80 (502 mg, 2.09 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 99 (469 mg, 2.09 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se calentó a 90°C durante 8 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, luego se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio consecutivamente y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v) para dar el compuesto del título (349 mg, rendimiento: 39%).

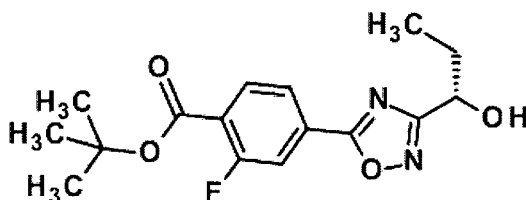
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.03-7.89 (3H, m), 6.97 (2H, d, J = 9 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.76 (3H, s), 2.30-2.07 (2H, m), 1.63 (9H, s), 1.10 (3H, t, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 101

2-Fluoro-4-{3-[(1S)-1-hidroxipropil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 128]



El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 100 (349 mg, 0.813 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y agua (8 ml), luego nitrato de

114
115

amonio cerio (IV) (1.34 g, 2.44 mmol) se añadió a la mezcla a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con éter dietílico. La capa orgánica así obtenida se lavó tres veces con agua, luego se lavó adicionalmente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Metanol se añadió a la mezcla, y se removió el material insoluble generado por filtración. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para dar el compuesto del título (226 mg, rendimiento: 86%).

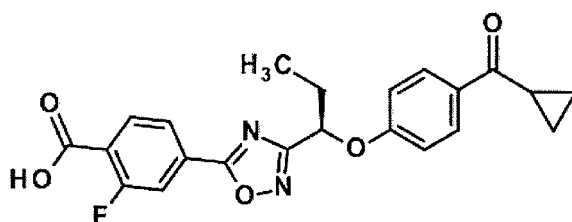
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.02 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 4.92-4.86 (1H, m), 2.40-2.32 (1H, m), 2.08-1.95 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.05 (3H, t, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 102

Ácido 4-(3-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 129]



Trifenilfosfina (188 mg, 0.714 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (165 mg, 0.714 mmol) se añadieron a una solución de tetrahidrofurano (6 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 101 (210 mg, 0.650 mmol) y ciclopropil(4-hidroxifenil) metanona (105 mg, 0.650 mmol) a temperatura ambiente

115
114

y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, el ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución de cloruro de metileno (3 ml) del compuesto así obtenido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:4, v/v) para dar el compuesto del título (153 mg, rendimiento: 58%).

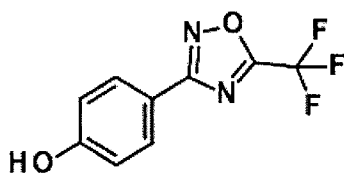
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.20-8.13 (1H, m), 8.04-7.92 (4H, m), 7.08 (2H, d, J = 8 Hz), 5.50-5.44 (1H, m), 2.85-2.55 (1H, m), 2.38-2.10 (2H, m), 1.22-1.16 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7 Hz), 1.04-0.96 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 103

4-[5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenol

[Fórmula química 130]



Piridina (15.9 ml, 197 mmol) y anhídrido trifluoroacético (10.1 ml, 72.6 mmol) se añadieron a una solución de N,N-dimetilformamida (100 ml) de N',4-dihidroxibencenocarboxiimidamida (WO 2011/016469) (10.0 g, 65.7 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después de eso, la mezcla se calentó a 80°C y agitó durante 2 horas. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, agua y ácido clorhídrico 2 M se añadieron a la

116
~~115~~

mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5, v/v) y luego se lavó con hexano para dar el compuesto del título (15.0 g, rendimiento: 99%).

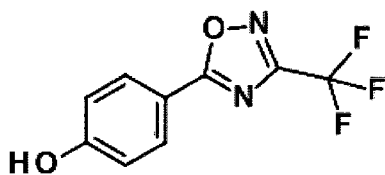
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.39 (1H, br s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 104

4-[3-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenol

[Fórmula química 131]



Terc-butoxido de potasio (4.48 g, 40.0 mmol) se añadió a una solución de N,N-dimetilformamida (20 ml) de clorhidrato de hidroxilamina (2.78 g, 40.0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 103 (2.30 g, 10.0 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2.5 horas. Agua y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 $\rightarrow$ 1:4, v/v) para dar el compuesto del título (1.35 g, rendimiento: 59%).

17
46

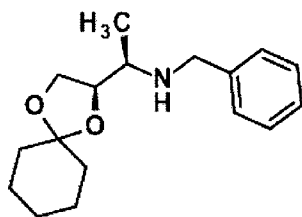
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.02 (2H, m), 7.02 (2H, d, $J = 9$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 105

(1R)-N-bencil-1-[(2R)-1,4-dioxaspiro[4,5]deca-4-il]etanamina

[Fórmula química 132]



Una solución de tolueno (100 ml) de sulfato de sodio anhidro (38.2 g, 269 mmol) y bencilamina (19.2 g, 179 mmol) se agregaron a una solución de tolueno (100 ml) de 2,3-O-ciclohexilideno-L-gliceraldehído (J. Org. Chem., 2005, 70, 6346-6352.) (30.5 g, 179 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y luego se dejó reposar a la misma temperatura durante la noche. El material insoluble resultante se removió por filtración a través de un tapón de algodón, y luego se destiló el solvente bajo presión reducida para dar un producto crudo (49.2 g). El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (400 ml), luego complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (22.5 ml, 179 mmol) se añadió a la mezcla a -78°C , y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Posteriormente, solución de bromuro de metilmagnesio-éter dietílico (89.6 ml, 269 mmol) se añadió a la mezcla de a -78°C durante 30 minutos, y luego la mezcla resultante se calentó a 0°C durante 5 horas o más. La mezcla de reacción se vació en una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (300 ml), y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 minutos. Posteriormente, se removió el material insoluble por filtración a través de Celite. El solvente se destiló a presión reducida,

y luego la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: éter dietílico = 2:1 v/v) para dar el compuesto del título (37.8 g, rendimiento: 77%).

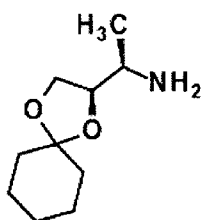
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.37-7.29 (4H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 4.05-3.98 (2H, m), 3.93-3.85 (2H, m), 3.74 (1H, d, $J = 13$ Hz), 2.89-2.80 (1H, m), 1.71-1.29 (10H, m), 1.10 (3H, d, $J = 6$ Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 106

(1R)-1-[(2R)-1,4-Dioxaspiro[4,5]deca-4-il]etanamina

[Fórmula química 133]



Hidróxido de paladio en carbón al 20% (1.89 g) se agregó a una solución de etanol (300 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 105 (37.8 g, 137 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C por 2.5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se eliminó por filtración a través de Celite. El solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (26.7 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

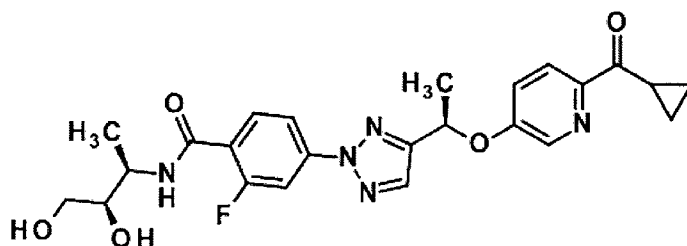
3.99 (1H, dd, $J = 7, 6$ Hz), 3.93 (1H, td, $J = 6, 5$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J =$

7, 6 Hz), 3.07 (1H, qd, J = 7, 5 Hz), 1.67-1.30 (10H, m), 1.07 (3H, dd, J = 7 Hz).

EJEMPLO 1

4-{4-[(1R)-1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-N-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 134]



Una solución de N,N-dimetilformamida (2.2 ml) de la (1R)-1-[(2R)-1,4-dioxaspiro[4.5] deca-2-il]etanamina (206 mg, 1.11 mmol) obtenida en el ejemplo de referencia 106 se añadió a una solución de N,N-dimetilformamida (4.4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 26 (220 mg 0.555 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (213 mg, 1.11 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (85.0 mg, 0.555 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura por 22.5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (33% de acetato de etilo/hexano) para dar 4-{4-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-N-[(1R)-1-[(2R)-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-2-il]etil]-2-fluorobenzamida (308 mg, rendimiento: 99%).

Ácido acético (4.8 ml) y agua (1.2 ml) se agregaron al compuesto descrito anteriormente (306 mg, 0.543 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C por 135 minutos. La mezcla se regresó a temperatura ambiente, y el solvente en la mezcla de reacción se destiló a presión reducida. Una solución acuosa saturada de

ftt
120

carbonato ácido de sodio y agua se agregaron el residuo resultante, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, luego se destiló el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (66%-99% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (147 mg, rendimiento: 56%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

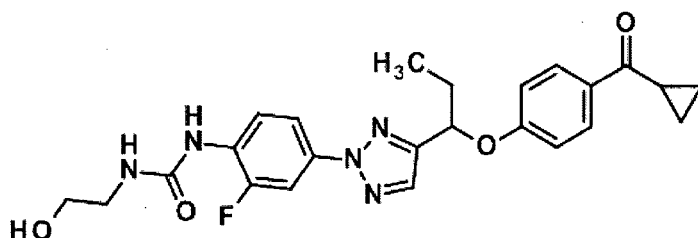
8.42 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.24-8.20 (1H, m), 8.01-7.97 (2H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.37-7.34 (1H, m), 6.88-6.83 (1H, m), 5.81-5.76 (1H, m), 4.26-4.21 (1H, m), 3.73-3.65 (2H, m), 3.51-3.47 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 3.23-3.19 (1H, m), 2.83-2.81 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m);

MS (ES) m/z : 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 2

1-[4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxietil)urea

[Fórmula química 135]



Trifosgeno (78.0 mg, 0.263 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 27 (200 mg, 0.526 mmol) y N,N -diisopropiletilamina (0.179 ml, 1.05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego 2-aminoetanol (63.0 μl , 1.05 mmol) se agregó a la mezcla. Después que la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (66%-99% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (188 mg, rendimiento: 77%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

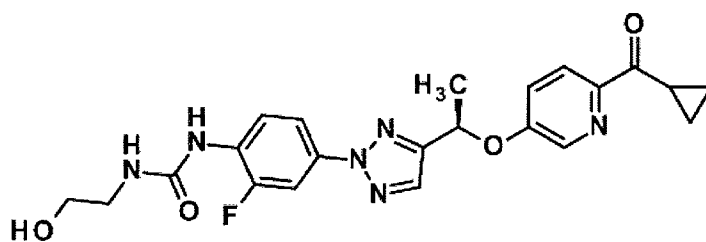
8.23-8.19 (1H, m), 7.95 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80-7.75 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.09 (1H, br s), 7.01 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.52-5.46 (2H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 3.48-3.44 (2H, m), 2.63-2.56 (2H, m), 2.22-2.02 (2H, m), 1.19-1.16 (2H, m), 1.09-1.05 (3H, m), 0.99-0.97 (2H, m);

MS (ES) m/z : 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 3

1-(4-{4-[(1R)-1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)urea

[Fórmula química 136]



Trifosgeno (75.9 mg, 0.256 mmol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 28 (188 mg, 0.512 mmol) y N,N -diisopropiletilamina (0.174 ml, 1.02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y luego 2-aminoetanol (61.3 μl , 1.02 mmol) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante

122

se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces el agua se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (66%-99% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (79.1 mg, rendimiento: 34%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.42 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.25-8.21 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82-7.76 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.38-7.35 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 5.79-5.74 (1H, m), 5.28-5.24 (1H, m), 3.82-3.80 (2H, m), 3.50-3.46 (2H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.35 (1H, m), 1.83 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m);

MS (ES) m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

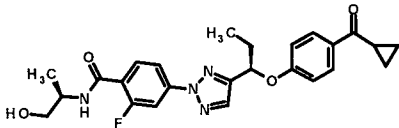
Mediante el uso de un compuesto obtenido en un ejemplo de referencia o un compuesto obtenido en un ejemplo, los compuestos en los siguientes cuadros se obtuvieron por referencia a los ejemplos anteriores.

123

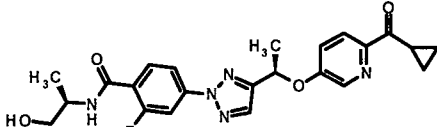
CUADRO 1

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
4	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.25-8.21 (1H, m), 7.99-7.95 (3H, m), 7.87-7.84 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.02-7.00 (2H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.84-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.62-2.53 (2H, m), 2.21-2.06 (2H, m), 1.33 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.20-1.17 (2H, m), 1.10-1.07 (3H, m), 0.99-0.97 (2H, m). MS (FAB) m/z: 467 [M+H] ⁺ .
5	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.25-8.20 (1H, m), 7.99-7.94 (3H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.31-7.26 (1H, m), 7.02-6.99 (2H, m), 5.87 (1H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 4.62-4.56 (1H, m), 3.50-3.46 (2H, m), 2.97-2.90 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.23-2.04 (3H, m), 1.21-1.17 (2H, m), 1.10-1.07 (3H, m), 1.00-0.96 (2H, m); MS (ES) m/z: 492 [M+H] ⁺ .
6	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.25-8.21 (1H, m), 7.99-7.96 (3H, m), 7.87-7.84 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.03-7.01 (2H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 5.78-5.73 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.84-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.62-2.57 (2H, m), 1.80

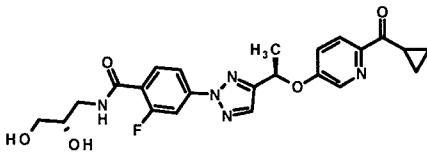
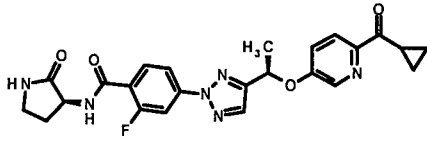
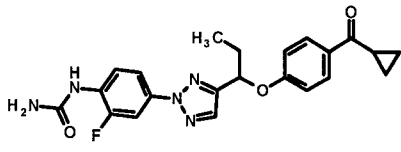
128
124

			(3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.20-1.18 (2H, m), 1.00-0.97 (2H, m); MS (FAB) m/z: 453 [M+H] ⁺ .
7	4-(4-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.25-8.21 (1H, m), 7.99-7.95 (3H, m), 7.87-7.84 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.02-7.00 (2H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 5.52-5.49 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.84-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.62-2.53 (2H, m), 2.21-2.06 (2H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.20-1.17 (2H, m), 1.10-1.07 (3H, m), 0.99-0.97 (2H, m); MS (ES) m/z: 467 [M+H] ⁺ .

CUADRO 2

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
8	4-{4-[(1R)-1-[[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.25-8.21 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.87-7.84 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.37-7.34 (1H, m), 6.91-6.87 (1H, m), 5.81-5.76 (1H, m), 4.37-4.32 (1H, m), 3.83-3.80 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.55 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.08-1.04 (2H, m);

124
125

			MS (ES) m/z: 454 [M+H] ⁺ .
9	4-{4-[(1R)-1-[[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-2-fluorobenzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.26-8.21 (1H, m), 8.01-7.97 (2H, m), 7.89-7.86 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.37-7.34 (1H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 5.81-5.76 (1H, m), 3.95-3.91 (1H, m), 3.75-3.61 (4H, m), 3.44-3.38 (1H, m), 2.94-2.93 (1H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.08-1.04 (2H, m); MS (ES) m/z: 470 [M+H] ⁺ .
10	4-{4-[(1R)-1-[[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.25-8.21 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.89-7.85 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.37-7.34 (1H, m), 7.30-7.26 (5H, m), 5.83-5.76 (2H, m), 4.62-4.56 (1H, m), 3.50-3.38 (3H, m), 2.97-2.90 (1H, m), 2.18-2.07 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.08-1.04 (2H, m); MS (ES) m/z: 479 [M+H] ⁺ .
11	1-[4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil]-urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.24-8.20 (1H, m), 7.97-7.94 (2H, m), 7.83-7.78 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.03-6.99 (2H, m), 6.78-

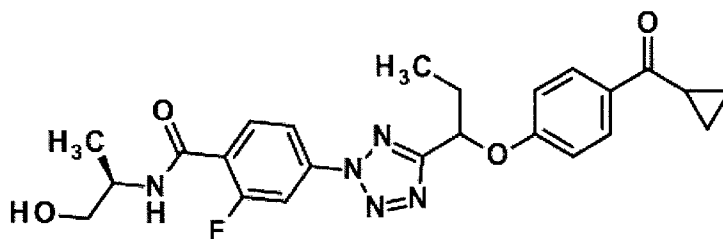
25
126

			6.77 (1H, m), 5.50-5.47 (1H, m), 4.79 (2H, s), 2.63- 2.56 (1H, m), 2.20- 2.04 (2H, m), 1.20- 1.17 (2H, m), 1.09- 1.06 (3H, m), 1.00- 0.96 (2H, m); MS (ES) m/z: 424 [M+H] ⁺ .
--	--	--	---

EJEMPLO 12

4-(5-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 137]



D-Alaninol (82.6 μ l, 1.07 mmol) se añadió a una solución de N,N-dimetilformamida (6 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 35 (292 mg, 0.712 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (273 mg, 1.42 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (109 mg, 0.712 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (66% de acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (221 mg, rendimiento: 66%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

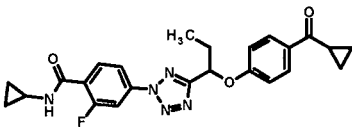
126
127

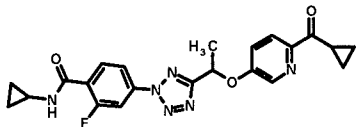
8.32-8.28 (1H, m), 8.08-8.05 (1H, m), 7.99-7.93 (3H, m), 7.09-7.05 (2H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 5.67-5.64 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.85-3.80 (1H, m), 3.72-3.66 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.39-2.19 (3H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.20-1.16 (2H, m), 1.13-1.09 (3H, m), 1.01-0.96 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 468 [M+H]⁺.

Mediante el uso de un compuesto obtenido en un ejemplo de referencia o un compuesto obtenido en un ejemplo, los compuestos en los siguientes cuadros se obtuvieron por referencia a los ejemplos anteriores.

CUADRO 3

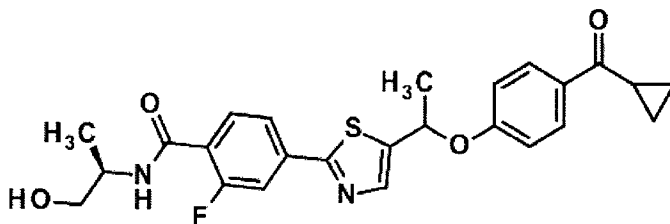
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
13	N-Ciclopropil-4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluorobenzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.34-8.30 (1H, m), 8.07-8.04 (1H, m), 7.98-7.91 (3H, m), 7.08-7.05 (2H, m), 6.82-6.79 (1H, m), 5.66-5.63 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.62-2.55 (1H, m), 2.40-2.19 (2H, m), 1.20-1.16 (2H, m), 1.13-1.09 (3H, m), 1.00-0.96 (2H, m), 0.94-0.89 (2H, m), 0.68-0.64 (2H, m); MS (ES) m/z: 450 [M+H] ⁺ .

14	N-Ciclopropil-4-[5-(1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-2H-tetrazol-2-il]-2-fluorobenzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.46-8.46 (1H, m), 8.35-8.31 (1H, m), 8.07-7.91 (3H, m), 7.44-7.42 (1H, m), 6.83-6.80 (1H, m), 5.95-5.90 (1H, m), 3.41 (1H, m), 2.96 (1H, m), 1.96 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.19-1.18 (2H, m), 1.07-1.05 (2H, m), 0.93-0.91 (2H, m), 0.67-0.66 (2H, m); MS (ES) m/z: 437 [M+H] ⁺ .
----	---	--	---

EJEMPLO 15

4-(5-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,3-tiazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 138]



D-Alaninol (0.123 ml, 1.59 mmol) se añadió a una solución de N,N-dimetilformamida (8.7 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 44 (435 mg, 1.06 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (405 mg, 2.11 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (162 mg, 1.06 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (372 mg, rendimiento: 75%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

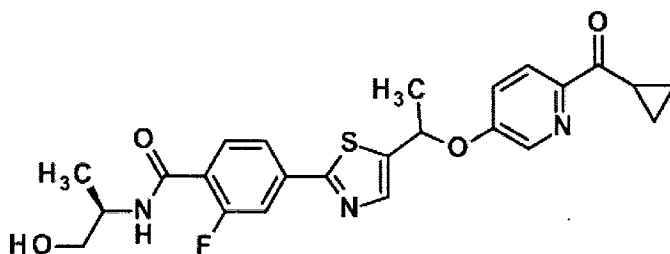
8.16-8.12 (1H, m), 8.00-7.97 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.72-7.71 (1H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 6.93-6.88 (1H, m), 5.81-5.77 (1H, m), 4.35-4.31 (1H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.70-3.65 (1H, m), 2.63-2.56 (2H, m), 1.83 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.31 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.21-1.18 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m).

MS (ES) m/z: 469 [M+H]⁺.

EJEMPLO 16

4-[5-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 139]



Una solución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (2.0 ml) se añadió a una solución de tetrahydrofurano (2.0 ml)-metanol (2.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 45 (77.3 mg, 0.181 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, posteriormente, ácido sulfúrico 1 M se agregó a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 4, y luego la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante (83.9 mg) así obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (1.0 ml). 1-Hidroxibenzotriazol monohidratado (33.3 mg, 0.218 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41.7 mg, 0.218 mmol) se agregaron a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se

agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución de N,N-dimetilformamida (1.0 ml) de (R)-2-amino-1-propanol (40.8 mg, 0.544 mmol) se añadió a la mezcla resultante a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y luego se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (74.6 mg, rendimiento: 88%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

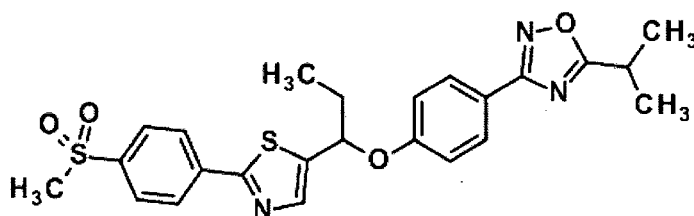
8.40 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.15 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.75-7.71 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 6.93-6.85 (1H, m), 5.82 (1H, q, $J = 6$ Hz), 4.38-4.29 (1H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.71-3.64 (1H, m), 3.45-3.37 (1H, m), 2.53 (1H, t, $J = 6$ Hz), 1.86 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m);

MS (ES) m/z : 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 17

5-Isopropil-3-[4-(1-{2-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol

[Fórmula química 140]



Se agregaron trifenilfosfina (523 mg, 1.99 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (459 mg, 1.99 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 47 (529 mg, 1.99 mmol) y 4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol (WO 2011/016470) (407 mg, 1.99 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 minuto. Posteriormente, una solución de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano 4 M (5.0 ml) se añadió a la mezcla resultante, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida, luego el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 60:40, v/v) para dar un compuesto, y el compuesto (684 mg) así obtenido se disolvió en diclorometano (14 ml). Posteriormente, el ácido m-cloroperbenzoico (762 mg, 2.87 mmol) se agregó a la mezcla resultante a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y luego se agitó aún más a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó con solución de sulfito de sodio acuosa 1.5 M y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 75:25 → 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (389 mg, rendimiento: 40%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.09 (2H, d, J = 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz), 7.82 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 9 Hz), 5.49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.28-3.22 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.26-2.17 (1H, m), 2.09-2.00 (1H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.09 (3H,

132
131

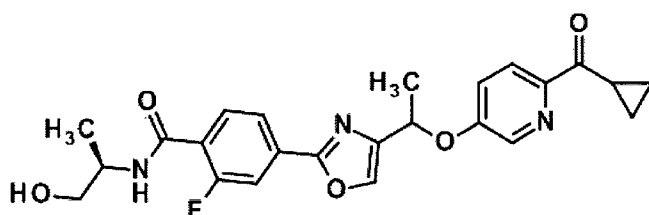
t, J = 7 Hz).

MS (ES) m/z: 484 [M+H]⁺.

EJEMPLO 18

4-[4-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluoro-N- [(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 141]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (116 mg, 0.757 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (145 mg, 0.757 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (3.2 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 55 (250 mg, 0.631 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente se agregó una solución de N,N-dimetilformamida (1.0 ml) de (R)-2-amino-1-propanol (142 mg, 1.89 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 10.5 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo 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, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (235 mg, rendimiento: 82%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.43 (1H, d, J = 2 Hz), 8.19 (1H, t, J = 8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz),

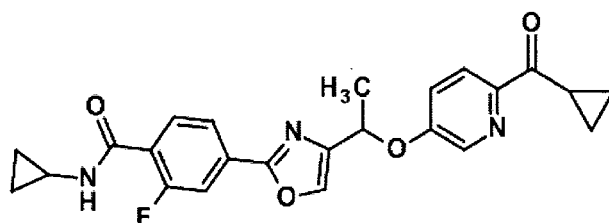
7.92 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.68 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6.96-6.88 (1H, m), 5.56 (1H, q, J = 7 Hz), 4.39-4.30 (1H, m), 3.84-3.78 (1H, m), 3.71-3.65 (1H, m), 3.45-3.40 (1H, m), 2.51 (1H, t, J = 5 Hz), 1.80 (3H, d, J = 7 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.19 (2H, m), 1.09-1.04 (2H, m).

MS (ES) m/z: 454 [M+H]⁺.

EJEMPLO 19

N-Ciclopropil-4-[4-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 142]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (30.3 mg, 0.180 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56.9 mg, 0.270 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (2 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 55 (78.4 mg, 0.180 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, ciclopropilamina (20.0 µl, 0.340 mmol) se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se agitó aún más a la misma temperatura durante 30 minutos. Agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio se añadieron a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:4, v/v) para dar el compuesto del título (69.0 mg, rendimiento: 80%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

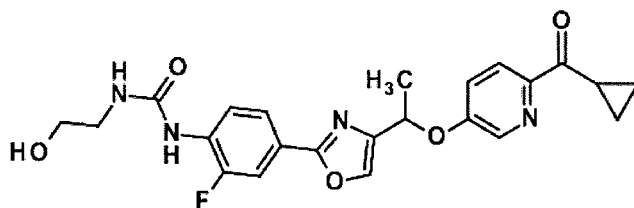
8.42 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8, 8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 13, 2$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 6.90-6.80 (1H, m), 5.56 (1H, q, $J = 7$ Hz), 3.47-3.40 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 1.79 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.10-1.04 (2H, m), 0.93-0.88 (2H, m), 0.68-0.62 (2H, m).

MS (ES) m/z : 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 20

1-{4-[4-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)urea

[Fórmula química 143]



Diisopropiletilamina (25.8 μl , 0.148 mmol) y trifosgeno (10.9 mg, 37.0 μmol) se añadieron a una solución de tetrahidrofurano (1 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 57 (27.2 mg, 74.0 μmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Etanolamina (20.0 μL , 0.285 mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo =

134
135

2:1 → acetato de etilo, v/v) para dar el compuesto del título (22.7 mg, rendimiento: 67%).

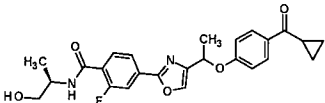
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.42 (1H, d, J = 2 Hz), 8.27 (1H, dd J = 9, 8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.58 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7.15-7.04 (1H, m), 5.53 (1H, q, J = 6 Hz), 5.42-5.36 (1H, m), 3.85-3.76 (2H, m), 3.50-3.38 (3H, m), 2.46-2.39 (1H, m), 1.78 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.17 (2H, m), 1.09-1.02 (2H, m).

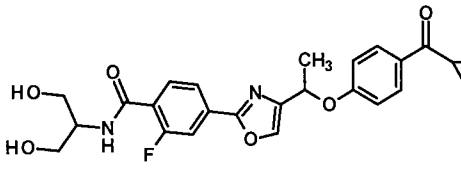
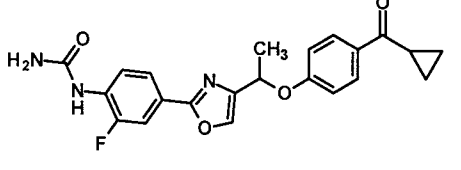
MS (FAB) m/z: 455 [M+H]⁺.

Mediante el uso de un compuesto obtenido en un ejemplo de referencia o un compuesto obtenido en un ejemplo, los compuestos en los siguientes cuadros se obtuvieron por referencia a los ejemplos anteriores.

CUADRO 4

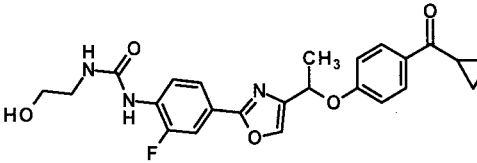
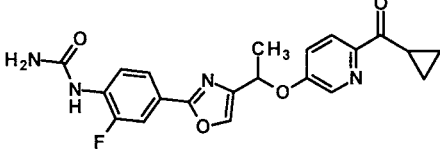
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
21	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,3-oxazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.19 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 12 Hz), 7.64 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 7 Hz), 6.96-6.87 (1H, m), 5.54 (1H, q, J = 7 Hz), 4.40-4.30 (1H, m), 3.86-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.53-2.48 (1H, m), 1.76 (3H, d, J = 6 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 453 [M+H] ⁺ .

136
28

22	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,3-oxazol-2-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.19 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7.64 (1H, s), 7.56-7.48 (1H, m), 7.02 (2H, dd, J = 7, 2 Hz), 5.54 (1H, q, J = 6 Hz), 4.28-4.21 (1H, m), 4.05-3.90 (4H, m), 2.66-2.59 (1H, m), 2.53-2.46 (2H, m), 1.76 (3H, d, J = 6 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 469 [M+H] ⁺ .
23	1-[4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,3-oxazol-2-il)-2-fluorofenil]urea		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.64 (1H, d, J = 2 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8.21 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.71-7.65 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 9 Hz), 6.36 (2H, s), 5.71 (1H, q, J = 6 Hz), 2.83 (1H, dddd, J = 6 Hz), 1.65 (3H, d, J = 7 Hz), 0.97 (4H, d, J = 6 Hz). MS (ES) m/z: 410 [M+H] ⁺ .

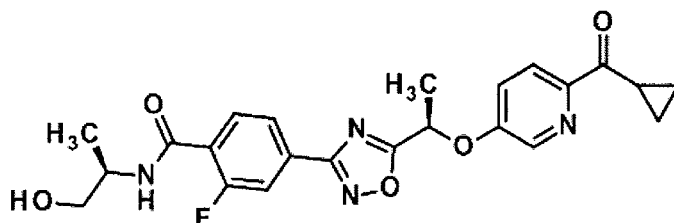
137

CUADRO 5

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
24	1-[4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,3-oxazol-2-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxietil)urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.27 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.79-7.71 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 9 Hz), 6.98-6.89 (1H, m), 5.51 (1H, q, J = 6 Hz), 5.25-5.19 (1H, m), 3.81 (2H, dd, J = 6, 5 Hz), 3.48 (2H, dd, J = 6, 5 Hz), 2.65-2.58 (1H, m), 2.29-2.24 (1H, m), 1.75 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.02-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 454 [M+H] ⁺ .
25	1-{4-[4-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorofenil}urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.42 (1H, d, J = 2 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 11 Hz), 7.59 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6.94 (1H, s), 5.54 (1H, q, J = 6 Hz), 4.84 (2H, s), 3.47-3.38 (1H, m), 1.78 (3H, d, J = 6 Hz), 1.24-1.18 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m). MS (ES) m/z: 411 [M+H] ⁺ .

EJEMPLO 26**4-{5-[(1R)-1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida**

[Fórmula química 144]



Se agregaron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (46.2 mg, 0.302 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (57.9 mg, 0.302 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (1.3 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 59 (100 mg, 0.252 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución de N,N-dimetilformamida (1.0 ml) de (R)-2-amino-1-propanol (56.7 mg, 0.755 mmol) se añadió a la mezcla a 0°C, y la mezcla resultante se agitó aún más a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (102 mg, rendimiento: 89%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.97-6.85 (1H, m), 5.78 (1H, J = 7 Hz), 4.40-4.29 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11, 3

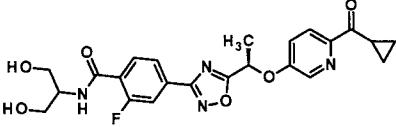
139

Hz), 3.68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 3.47-3.37 (1H, m), 2.49 (1H, br s), 1.95 (3H, d, J = 7 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.24-1.18 (2H, m), 1.10-1.04 (2H, m);

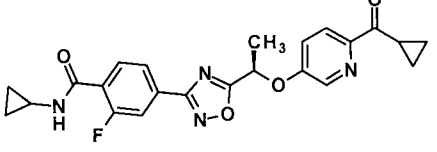
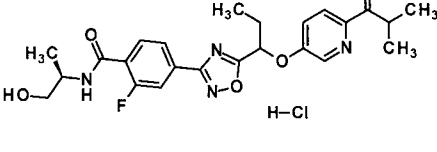
MS (ES) m/z: 455 [M+H]⁺.

Mediante el uso de un compuesto obtenido en un ejemplo de referencia o un compuesto obtenido en un ejemplo, los compuestos en los siguientes cuadros se obtuvieron por referencia a los ejemplos anteriores.

CUADRO 6

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
27	4-{5-[(1R)-1-{[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi}etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.56-7.46 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.79 (1H, q, J = 7 Hz), 4.28-4.20 (1H, m), 4.04-3.98 (2H, m), 3.97-3.88 (2H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.58 (2H, br s), 1.96 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.19 (2H, m), 1.10-1.05 (2H, m); MS (ES) m/z: 471 [M+H] ⁺ .

137
140

28	N-Ciclopropil-4-{5-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarb onil)piridin-3-il]oxi}etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzamid a		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 8.23 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.89-6.81 (1H, m), 5.78 (1H, q, J = 7 Hz), 3.46-3.39 (1H, m), 3.00-2.92 (1H, m), 1.96 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.19 (2H, m), 1.10-1.04 (2H, m), 0.94-0.88 (2H, m), 0.68-0.63 (2H, m); MS (ES) m/z: 437 [M+H] ⁺ .
29	Clorhidrato de 2-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-(5-{1-[(6-isobutirilpiridin-3-il)oxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzamida		¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.42 (1H, d, J = 3 Hz), 8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.94-6.87 (1H, m), 5.54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.37-4.31 (1H, m), 4.07-4.00 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 2.39-2.24 (2H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.18 (6H, d, J = 7 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7 Hz); MS (ES) m/z: 471 [M+H] ⁺ .

140
141

CUADRO 7

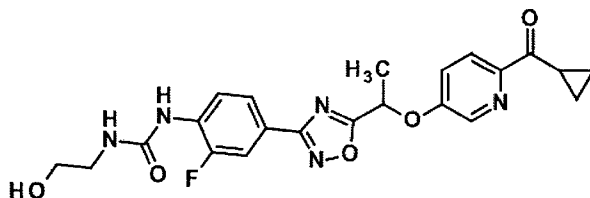
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
30	4-{5-[(1R)-1- {[6-(1,1- Difluoro-3- metilbutil)piridi n-3- il]oxi}propil]- 1,2,4- oxadiazol-3-il}- 2-fluoro-N-(2- hidroxietil)ben zamida		¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.42 (1H, d, J = 3 Hz), 8.23 (1H, t, J = 8 Hz), 7.99 (1H, dt, J = 8, 1 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7.24-7.16 (1H, m), 5.48 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.88 (2H, t, J = 5 Hz), 3.69 (2H, q, J = 5 Hz), 2.37-2.12 (5H, m), 1.92-1.80 (1H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 0.94 (6H, d, J = 7 Hz); MS (ES) m/z: 493 [M+H] ⁺ .
31	4-{5-[(1R)-1- {[6-(Ciclopropilcar bonil)piridin-3- il]oxi}propil]- 1,2,4- oxadiazol-3-il}- 2-fluoro-N- [(1R)-2- hidroxi-1- metiletil]benza mida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.92-6.89 (1H, m), 5.55 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.38-4.31 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 3.45-3.39 (1H, m), 2.46 (1H, br s), 2.40-2.23 (2H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.21-1.20 (2H, m), 1.16 (3H, t, J = 7 Hz), 1.08-1.06 (2H, m); MS (FAB) m/z: 469 [M+H] ⁺ .

14L

EJEMPLO 32

1-{4-[5-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)urea

[Fórmula química 145]



Trietilamina (75.7 μ L, 0.543 mmol) y trifosgeno (40.3 mg, 0.136 mmol) se agregaron a una solución de tetrahidrofurano (2.7 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 76 (100 mg, 0.271 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, una solución de tetrahidrofurano (1.0 ml) de 2-aminoetanol (85.6 mg, 1.36 mmol) se añadió a la mezcla, y luego la mezcla resultante se agitó aún más a la misma temperatura durante 15 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano-diclorometano (2:1 v/v) para dar el compuesto del título (105 mg, rendimiento: 85%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

8.76 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.39 (1H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.75-7.68 (3H, m), 6.93 (1H, t, $J = 6$ Hz), 6.28 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 5$ Hz), 3.46 (2H, q, $J = 5$ Hz), 3.43-3.38 (1H, m), 3.18 (2H, td, $J = 6, 5$ Hz), 1.84 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.09-0.98 (4H, m).

MS (ES) m/z : 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mediante el uso de un compuesto obtenido en un ejemplo de

142
143

referencia o un compuesto obtenido en un ejemplo, los compuestos en los siguientes cuadros se obtuvieron por referencia a los ejemplos anteriores.

CUADRO 8

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
33	1-[4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil]urea		¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.30 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.87-7.83 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9 Hz), 6.82 (1H, d, J = 4 Hz), 5.49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.75 (2H, s), 2.63-2.56 (1H, m), 2.35-2.17 (2H, m), 1.21-1.17 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.96 (2H, m); MS (ES) m/z: 425 [M+H] ⁺ .
34	1-[4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil]-3-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]urea		¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.16 (1H, t, J = 8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 9 Hz), 7.80 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 12 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 6.38-6.30 (1H, m), 5.45 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.93-3.70 (7H, m), 2.60-2.52 (1H, m), 2.28-2.13 (2H, m), 1.19-1.13 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.00-0.94 (2H, m);

144

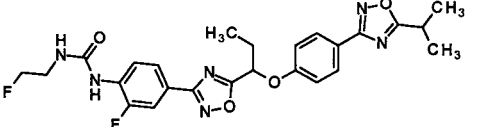
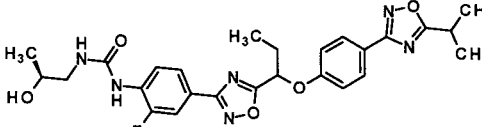
~~143~~

			MS (ES) m/z: 499 [M+H] ⁺ .
35	1-{4-[5-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}urea		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.70 (1H, d, J = 3 Hz), 8.57 (1H, d, J = 3 Hz), 8.40 (1H, t, J = 9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9 Hz), 7.75-7.69 (3H, m), 6.38 (2H, s), 6.28 (1H, q, J = 7 Hz), 3.43-3.38 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 7 Hz), 1.09-0.99 (4H, m). MS (ES) m/z: 412 [M+H] ⁺ .

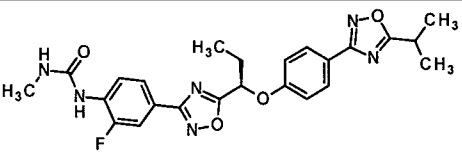
CUADRO 9

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
36	1-[2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxazol-3-il)fenil]-3-(2-hidroxietil)urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.28 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 12 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7 Hz), 5.47 (1H, t, J = 6 Hz), 5.43-5.34 (1H, m), 3.80 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.47 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.25 (1H, dq, J = 7, 7 Hz), 2.47-2.37 (1H, m), 2.34-2.16 (2H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (ES) m/z: 511 [M+H] ⁺ .

145

37	1-(2-Fluoroetil)-3-[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.29 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 6.78 (1H, bs), 5.47 (1H, t, J = 6 Hz), 5.23 (1H, bs), 4.61 (1H, dd, J = 5, 5 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 5, 4 Hz), 3.65 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.59 (1H, dt, J = 5, 5 Hz), 3.25 (1, dq, J = 7, 7 Hz), 2.31-2.17 (2H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (FAB) m/z: 513 [M+H] ⁺ .
38	1-[2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-3-[(2S)-2-hidroxi]propil]urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.29 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9 Hz), 7.77 (1H, d, J = 12 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 5.47 (1H, t, J = 7 Hz), 5.30 (1H, bs), 4.06-3.96 (1H, m), 3.53-3.44 (1H, m), 3.31-3.10 (2H, m), 2.34-2.16 (3H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (FAB) m/z: 525 [M+H] ⁺ .

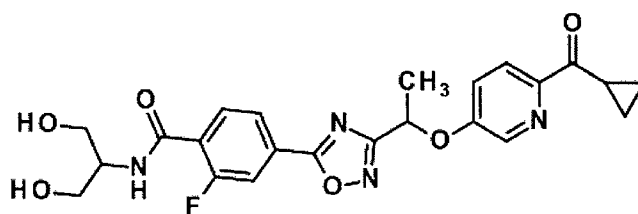
146
147

41	1-[2-Fluoro-4-(5-((1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-3-metilurea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.31 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 12, 2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 6.66-6.59 (1H, m), 5.47 (1H, t, J = 7 Hz), 4.80-4.68 (1H, m), 3.25 (1H, dq, J = 7, 7 Hz), 2.90 (3H, s), 2.32-2.18 (2H, m), 1.43 (6H, d, J = 7 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7 Hz). MS (ES) m/z: 481 [M+H] ⁺ .
----	--	--	--

EJEMPLO 42

4-[3-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula química 146]



Se agregaron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (32.4 mg, 0.211 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (40.5 mg, 0.211 mmol) a una solución de N,N-dimetilformamida (1.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 94 (70.0 mg, 0.176 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución de N,N-dimetilformamida (1.0 ml) de 2-amino-1,3-propanodiol (48.2 mg,

148

0.528 mmol) se añadió a la mezcla a 0°C, y la mezcla resultante se agitó aún más a la misma temperatura durante 1.5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (73.7 mg, rendimiento: 89%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

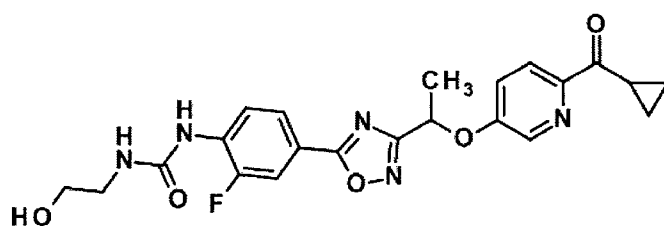
8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.57-7.46 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.74 (1H, q, J = 7 Hz), 4.28-4.22 (1H, m), 4.04-3.99 (2H, m), 3.97-3.91 (2H, m), 3.45-3.39 (1H, m), 2.46 (2H, dd, J = 7, 5 Hz), 1.91 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m);

MS (ES) m/z: 471 [M+H]⁺.

EJEMPLO 43

1-{4-[3-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)urea

[Fórmula química 147]



Trietilamina (35.0 μL, 0.251 mmol) y trifosgeno (18.6 mg, 0.0627 mmol) se agregaron a una solución de tetrahidrofurano (1.0 ml) del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 96 (46.2 mg, 0.125 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, una

solución de tetrahidrofurano (1.0 ml) de 2-aminoetanol (23.7 mg, 0.376 mmol) se añadió a la mezcla, y luego la mezcla resultante se agitó aún más a la misma temperatura durante 15 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano-diclorometano (2:1, v/v) para dar el compuesto del título (49.4 mg, rendimiento: 87%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

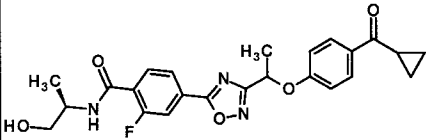
8.92 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.48 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.91-7.85 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 9, 3$ Hz), 7.01 (1H, t, $J = 5$ Hz), 6.08 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 5$ Hz), 3.6 (2H, td, $J = 6, 5$ Hz), 3.42-3.37 (1H, m), 3.19 (2H, td, $J = 6, 5$ Hz), 1.77 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.07-0.98 (4H, m);

MS (ES) m/z : 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

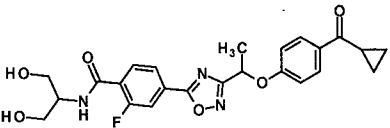
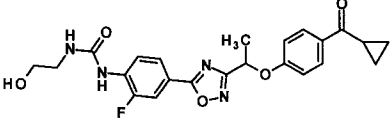
Mediante el uso de un compuesto obtenido en un ejemplo de referencia o un compuesto obtenido en un ejemplo, los compuestos en los siguientes cuadros se obtuvieron por referencia a los ejemplos anteriores.

147
150

CUADRO 11

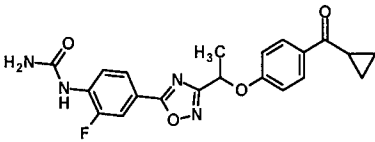
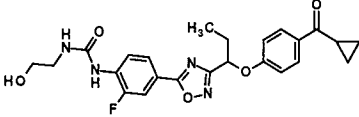
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
44	4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benz amida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.29-8.23 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 12 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9 Hz), 6.97-6.88 (1H, m), 5.75-5.68 (1H, m), 4.35 (1H, bs), 3.87-3.78 (1H, m), 3.72-3.66 (1H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 2.38-2.32 (1H, m), 1.87 (3H, d, J = 6 Hz), 1.33 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.03-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 454 [M+H] ⁺ .

150
151

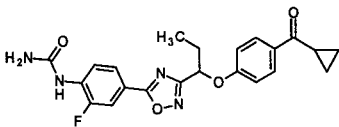
45	4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamid a		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.25 (1H, d, J = 8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 12 Hz), 7.57-7.49 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 9 Hz), 5.78-5.69 (1H, m), 4.25 (1H, bs), 4.06-3.90 (4H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.50-2.43 (2H, m), 1.87 (3H, d, J = 6 Hz), 1.123-1.18 (2H, m), 1.04-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 470 [M+H] ⁺ .
46	1-[4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxi-etil)ure a		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.39 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 12 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 5.68 (1H, q, J = 7 Hz), 5.60-5.48 (1H, m), 3.85-3.78 (2H, m), 3.51-3.45 (2H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.48-2.32 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 6 Hz), 1.24-1.17 (2H, m), 1.04-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 455 [M+H] ⁺ .

157
152

CUADRO 12

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
47	1-[4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorofenil]urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.41 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 11 Hz), 7.16-7.05 (3H, m), 5.68 (1H, q, J = 7 Hz), 4.90 (2H, s), 2.65-2.58 (1H, m), 1.84 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.02-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 411 [M+H] ⁺ .
48	1-[4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxietil)urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.39 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 11 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 5.59-5.49 (1H, m), 5.41 (1H, t, J = 7 Hz), 3.85-3.77 (2H, m), 3.47 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 2.62-2.56 (1H, m), 2.44-2.12 (3H, m), 1.22-1.13 (2H, m), 1.10 (3H, t, J = 7 Hz), 1.04-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 469 [M+H] ⁺ .

~~150~~
153

49	1-[4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorofenil]urea		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.42 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7.20-7.17 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 5.41 (1H, t, J = 7 Hz), 4.94 (2H, s), 2.64-2.56 (1H, m), 2.32-2.13 (2H, m), 1.22-1.15 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7 Hz), 1.04-0.96 (2H, m). MS (ES) m/z: 425 [M+H] ⁺ .
----	--	---	---

154

CUADRO 13

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
50	4-[3-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamid a		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.26 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.97-6.85 (1H, m), 5.74 (1H, q, J = 6 Hz), 4.39-4.29 (1H, m), 3.85-3.77 (1H, m), 3.73-3.64 (1H, m), 3.46-3.38 (1H, m), 2.34 (1H, t, J = 6 Hz), 1.90 (3H, d, J = 6 Hz), 1.33 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.09-1.03 (2H, m); MS (ES) m/z: 455 [M+H] ⁺ .
51	N-Ciclopropil-4-[3-(1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorobenzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.47 (1H, d, J = 3 Hz), 8.28 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8, 2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.87-6.80 (1H, m), 5.74 (1H, q, J = 7 Hz), 3.45-3.38 (1H, m), 2.99-2.93 (1H, m), 1.90 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.17 (2H, m), 1.08-1.03 (2H, m), 0.94-0.89 (2H, m), 0.69-0.63 (2H, m). MS (ES) m/z: 437 [M+H] ⁺ .

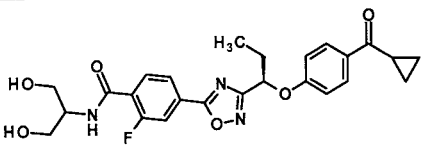
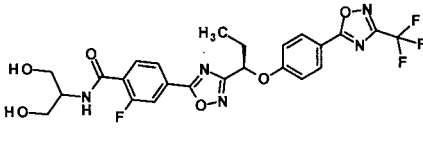
154
155

52	1-{4-[3-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorofenil}urea		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.85 (1H, d, J = 3 Hz), 8.52 (1H, d, J = 3 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9 Hz), 7.90-7.85 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.46 (2H, s), 6.09 (1H, q, J = 7 Hz), 3.42-3.37 (1H, m), 1.77 (3H, d, J = 7 Hz), 1.07-0.98 (4H, m); MS (ES) m/z: 412 [M+H] ⁺ .
----	---	--	--

CUADRO 14

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
53	4-(3-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.25 (1H, dd, J = 11, 8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 11 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 6.96-6.88 (1H, m), 5.46 (1H, t, J = 7 Hz), 4.34 (1H, bs), 3.84-3.79 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 2.43-2.22 (3H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.19-1.15 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7 Hz), 0.98-0.95 (2H, m). MS (ES) m/z: 468 [M+H] ⁺ .

155
156

54	4-(3-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarb onil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.25 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 11 Hz), 7.57-7.48 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 9 Hz), 5.46 (1H, t, J = 7 Hz), 4.25 (1H, bs), 4.05-3.90 (4H, m), 2.64-2.56 (1H, m), 2.51-2.45 (2H, m), 2.34-2.12 (2H, m), 1.20-1.17 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.97 (2H, m). MS (ES) m/z: 484 [M+H] ⁺ .
55	2-Fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-{3-[(1R)-1-{4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenoxi}propil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}benzamida		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.25 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8.11 (2H, d, J = 9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 12 Hz), 7.56-7.47 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 9 Hz), 5.48 (1H, t, J = 7 Hz), 4.28-4.23 (1H, m), 4.04-3.90 (4H, m), 2.40-2.17 (4H, m), 1.12 (3H, t, J = 7 Hz). MS (ES) m/z: 552 [M+H] ⁺ .

EJEMPLO DE FORMULACIÓN

Se mezclaron 5 g de cada compuesto obtenido 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 en una mezcladora, y después la mezcla se comprimió en tabletas usando una máquina formadora de tabletas. De este modo, se obtuvieron las tabletas.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

oGTT en ratones (prueba de tolerancia a la glucosa oral)

157

Cada compuesto se suspendió en una solución de metil celulosa 0.5% p/v al triturar en un mortero de ágata en una concentración de 1 mg/ml. Se compraron ratones C57/BL6J machos (Charles River Laboratories Japan, Inc.) de 6 a 8 semanas de edad, y después se usaron a las 9-13 semanas de edad. Los ratones se mantuvieron en ayunas entre 17:00 y 18:00 un día antes del día de la prueba y la prueba se inició después de 16 a 17 horas de ayuno. Se usaron cinco ratones para cada grupo. Después de recoger la sangre de la vena de la cola, una suspensión del compuesto se administró por vía oral en una dosis de 10 mg/kg. La solución de metilcelulosa al 0.5% p/v se administró al grupo de control negativo. Se extrajo sangre de la vena de la cola 25 minutos después de la administración del compuesto, y luego una solución de glucosa 30% p/v se administró por vía oral en un volumen de 10 ml/kg 30 minutos después de la administración del compuesto. Se extrajo sangre de la vena de la cola 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de la glucosa. Cada muestra de sangre se centrifugó para obtener el plasma, y se midió el nivel de glucosa en el plasma (mg/dL) con un analizador de glucosa (Glucolader GXT, A&T Corp.). La AUC de glucosa en plasma (mg/dL · min) en cada ratón se calculó usando los niveles de glucosa en plasma 5 minutos antes y 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa. La media aritmética de la AUC se calculó para cada grupo y la disminución del porcentaje de AUC de glucosa en plasma (%) en comparación con el grupo de control negativo se calculó como el índice de la eficacia.

Como resultado, todos los compuestos obtenidos mostraron un 4% o más porcentaje de disminución de la AUC de glucosa en plasma.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

oGTT en ratas y medición de la concentración del compuesto en plasma

Cada compuesto es suspendido en un vehículo (0.5% p/v de metil celulosa o 20% p/v de solución de ciclodextrina) a una concentración de 1 a 10 mg/ml para preparar una suspensión. En caso necesario, la suspensión preparada es diluida con el vehículo antes descrito de manera gradual y dosis múltiples de la suspensión se prepararon. Ratas Zucker macho obesas (Charles River Laboratories Japón, Inc.) o ratas obesas Zucker diabéticas (ZDF) (Charles River Laboratories Japón, Inc.) pueden usarse a 10 a 18 semanas de edad. Dos días antes de la oGTT, glucosa en plasma, peso corporal y las concentraciones de insulina en plasma se miden y las ratas se asignan de forma igual a cada grupo (n = 5 a 8) basado en estos parámetros. Las ratas se pusieron en ayuno desde cerca de las 15:00 un día antes del día de la oGTT. En el día de la oGTT, la suspensión preparada por el método descrito es administrada por vía oral a las ratas en un volumen de 1 a 5 ml/kg y 30 minutos después de la dosificación, una solución de glucosa 25 a 50% p/v se administra por vía oral en un volumen de 4 a 5 ml/kg. Se extrae sangre de la vena de la cola antes de administrar el compuesto, 5 minutos antes de la administración de glucosa, y 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración de glucosa. Las muestras de sangre obtenidas se centrifugan para separar el plasma y el nivel de glucosa en plasma se mide con un analizador de glucosa (Glucolader-GXT, A&T Corp.). La AUC de glucosa en plasma en cada rata se calcula usando los niveles de glucosa en plasma antes y después de la administración de glucosa. La media aritmética de la AUC se calcula en cada grupo y la disminución del porcentaje de la AUC (%) en comparación con el grupo administrado con vehículo se calcula como un índice de la eficacia.

Las muestras en plasma obtenidas mediante el método anteriormente descrito se usan para medir la concentración en plasma del compuesto de prueba. Para cuantificar la concentración plasmática del

xsb
159

compuesto de prueba, la sangre es recolectada adicionalmente 4 a 8 horas y 24 horas después de la administración del compuesto. El plasma se sometió a separación de proteína, y se aplicó a cromatografía líquida/analizador de masa para cuantificar la concentración del compuesto de prueba.

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Valoración del efecto protector en células β pancreáticas

El efecto protector del compuesto de prueba sobre las células pancreáticas β puede ser confirmado de acuerdo con referencia al método descrito en Junko Ogawa, *et al.*, *Life Sciences*, Vol. 65, No. 12, pp. 1287-1296 (1999).

Aplicación Industrial

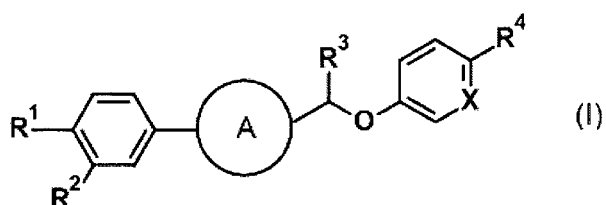
Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son capaces de tratar y/o prevenir la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debida a otros factores, deterioro de la tolerancia a la glucosa, enfermedades asociadas con la diabetes, complicaciones diabéticas y lo similar, y por lo tanto son útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para proteger las células β o el páncreas.

160 162
460

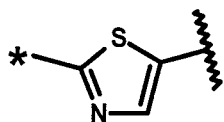
NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

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



en donde el anillo A representa



* representa el sitio de unión con el anillo de benceno,

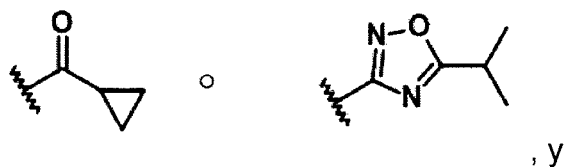
X representa CH o N,

R¹ representa -C(=O)-NH-R⁵, o -S(=O)₂-R⁵,

R² representa -F o -H,

R³ representa -CH₃,

R⁴ representa



R⁵ representa un grupo alquilo de C₁-C₆, el cual

puede ser sustituido con 1 a 3 -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,3-tiazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil] benzamida;

4-[5-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida; y

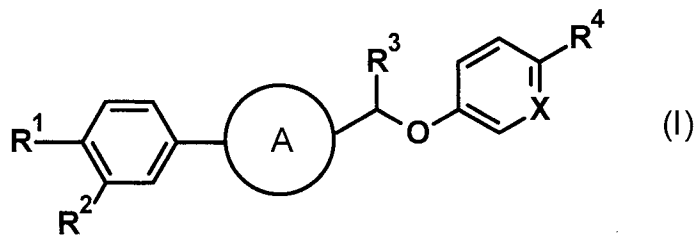
5-Isopropil-3-[4-(1-{2-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proveen compuestos que tienen un excelente efecto hipoglucémico y efectos protectores de células β o el páncreas, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico sobre la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, y lo similar, que causan hiperglucemia debido al metabolismo anormal de la glucosa; se describe un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente del mismo.

[Fórmula química 1]



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

163



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0041962

Bogotá D.C., Abril 29 de 2016 - 09:48:06

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	37088	19/04/2016	1.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	39764	25/04/2016	4.400.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40208	26/04/2016	80.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40209	26/04/2016	80.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40210	26/04/2016	80.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40211	26/04/2016	80.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40215	26/04/2016	143.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40216	26/04/2016	143.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40217	26/04/2016	164.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40218	26/04/2016	164.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40219	26/04/2016	164.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40224	26/04/2016	343.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40229	26/04/2016	430.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	40230	26/04/2016	574.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERECHO A 10 INICIALES	80.000.00	80.000.00
			\$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-116433-00000-0000

Fecha: 2016-05-04 16:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-166876-00009-0000

180
Fecha: 2016-05-04 16:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 163

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

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

, Abril 29 de 2016 - 09:48:09

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

163
164

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0040232

Bogotá D.C., Abril 26 de 2016 - 12:03:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	702283514	26/04/2016	16.123.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	112 PCT CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVERSION	1.120.000.00	1.120.000.00
			\$1.120.000.00

SON: **UN MILLON CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-116433- -00000-0000

Fecha: 2016-05-04 16:36:52
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 165

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-166876- -00009-0000

Fecha: 2016-05-04 16:36:52
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONALDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 165

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

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

, Abril 26 de 2016 - 12:03:39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-166876-00009-0000

Fecha: 2016-05-04 16:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 464 165

ELO DE U

LISTA DE CHEQUEO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-116433-00000-0000

Fecha: 2016-05-04 16:36:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 104 165

☐	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 ☐	