

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 801**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07C 247/00 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2010 E 10806469 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2468737**

54 Título: **Derivado de sulfona**

30 Prioridad:

05.08.2009 JP 2009182721

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

24.01.2014

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1 Nihonbashi-honcho Chuo-ku
Toyko 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**YAMANOI, SHIGEO;
NAMIKI, HIDENORI;
KATAGIRI, TAKAHIRO;
AKIU, MAYUKO;
KAGECHIKA, KATSUJI;
HONDA, TAKESHI;
MATSUMOTO, KOJI y
NAKASHIMA, RYUTARO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 439 801 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de sulfona

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de sulfona que tiene una acción hipoglucémica y/o una acción protectora de las células β o del páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a una composición farmacéutica que contiene los anteriores como principios activos.

Técnica anterior

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

15 Sin embargo, se ha informado que los agentes de biguanida presentan efectos secundarios adversos tales como síntomas digestivos y acidosis láctica; los agentes de tiazolidindiona presentan efectos secundarios adversos tales como aumento de peso y edema; los agentes de sulfonilurea y fármacos de glinida presentan efectos secundarios adversos tales como hipoglucemia o insuficiencia secundaria debido a su uso a largo plazo; y los inhibidores de la α -glucosidasa presentan efectos secundarios adversos tales como diarrea. Por lo tanto, se desea el desarrollo de un agente hipoglucémico oral que pueda abordar tales problemas.

20

Además, en los últimos años, se han descubierto compuestos de piperidina que actúan como agentes hipoglucémicos orales que tienen nuevas estructuras (véanse, por ejemplo, la literatura de Patente 1 a 4).

Lista de referencias

Bibliografía de patente

25 Literatura de Patente 1: WO 07/116229
 Literatura de Patente 2: WO 07/003960
 Literatura de Patente 3: WO 07/003962
 Literatura de Patente 4: WO 05/061489

Sumario de la Invención**Problema técnico**

30 Sin embargo, los compuestos que se describen en la literatura de Patente descrita anteriormente presentan el problema de que no se puede obtener fácilmente una acción hipoglucémica y una acción protectora de las células β o del páncreas suficientes. Además, la literatura de patente descrita anteriormente desvela compuestos que contienen un anillo de ciclohexano o un anillo de piperidina en sus estructuras, pero no describe ni propone ningún compuesto que contenga un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de piridazina en sus estructuras, en lugar del anillo de ciclohexano o el anillo de piperidina. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen una nueva estructura que no se ha descrito ni se ha propuesto en la literatura de Patente anterior y tienen una acción hipoglucémica y una acción protectora de las células β o del páncreas excelentes, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; una composición farmacéutica que tiene un efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico excelentes sobre la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 y similares, que causan un aumento del nivel de azúcar en la sangre debido a un metabolismo anormal del azúcar; y una composición farmacéutica que tiene una acción protectora de las células β o del páncreas.

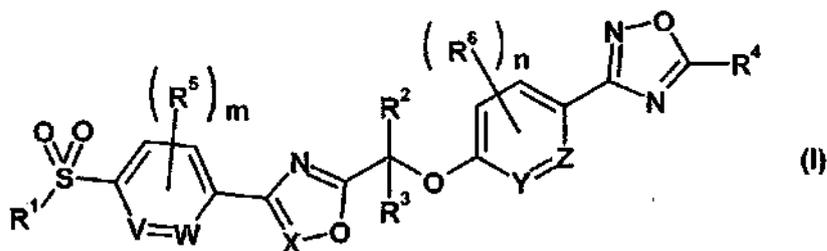
35

40

Solución al problema

La presente invención proporciona:

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



en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆;

R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆;

5 R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

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

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

(2) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en el apartado (1), en el que Y y Z representan ambos CH;

(3) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en el apartado (1) o (2), en el que V y W representan ambos CH;

(4) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que X representa N;

(5) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (4), en el que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃;

(6) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (4), en el que R¹ representa un grupo metilo;

(7) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (6), en el que R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

(8) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (6), en el que R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo;

(9) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (8), en el que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

(10) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (8), en el que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

(11) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (10), en el que R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₃;

(12) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (10), en el que R⁴ representa un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo terc-butilo;

(13) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (12), en el que R⁵ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₃, y m representa 1;

(14) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (12), en el que R⁵ representa un átomo de flúor o un grupo metilo, y m representa 1;

(15) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (14), en el que R⁶ representa un grupo alquilo C₁-C₃, y n representa 1;

(16) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (14), en el que n representa 0;

(17) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en el apartado (1), seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

3-[3-fluoro-4-metilsulfonyl]fenil]-5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol;

3-[3-fluoro-4-metilsulfonyl]fenil]-5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol;

3-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butil}-1,2,4-oxadiazol;

5-etil-3-[4-(1-{3-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

5-(1-{3-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propoxi)-2-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;

3-[4-(1-{4-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol-2-il}propoxi)fenil]-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol;

3-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[(1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil]-1,2,4-oxadiazol; y

5-etil-3-[4-[(1R)-1-{3-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil]oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

(18) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en una cualquiera de los apartados (1) a (17), para su uso en el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, una enfermedad asociada con la diabetes, u obesidad;

(19) el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (17), para su uso en la protección de las células β o del páncreas;

(20) una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de los apartados (1) a (17);

(21) la composición farmacéutica como se expone en el apartado (20), para su uso en el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, una enfermedad asociada con la diabetes, u obesidad;

(22) la composición farmacéutica como se expone en el apartado (20), para su uso en la protección de las células β o del páncreas; y

(23) el uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones (1) a (17), para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, una enfermedad asociada con la diabetes, u obesidad.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un compuesto de sulfona que tiene una excelente acción hipoglucémica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico para la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 y similares, que causan un aumento del nivel de azúcar en la sangre.

Descripción de realizaciones

Un "grupo alquilo C_1-C_6 ", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico 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 ciclopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, y un grupo isohexilo.

Un "átomo de halógeno", como se usa en el presente documento, significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa una sal que se forma al permitir reaccionar al compuesto de la presente invención con un ácido o una base.

Ejemplos de la sal incluyen sales de ácidos hidrácidos de halógenos tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos, y yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos alcanosulfónicos inferiores tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, y etanosulfonatos; sales de ácidos arilsulfónicos tales como bencenosulfonatos, y p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos, y maleatos; sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio, y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de metales tales como sales de aluminio y sales de hierro; sales inorgánicas tales como sales de amonio; sales de aminas que incluyen sales orgánicas tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de ésteres de alquilo de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de cloroprocaína, sales de procaína, sales de dietanolamina, sales de N-bencilfenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio, y sales de tris(hidroximetil) aminometano; y sales de aminoácidos tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos, y aspartatos.

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

Dado que el compuesto de la presente invención puede presentar átomos de carbono asimétricos en la molécula, el compuesto tiene isómeros ópticos. Estos isómeros y las mezclas de estos isómeros están representados por una fórmula individual, es decir, la fórmula general (I). Por lo tanto, la presente invención incluye la totalidad de los isómeros ópticos del compuesto representado por la fórmula general (I), y las mezclas de estos isómeros ópticos en cualquier proporción. Tales isómeros ópticos se pueden producir, por ejemplo, usando materiales de partida que tienen actividad óptica en lugar de los materiales de partida que se usan en los procedimientos de producción, los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos que se describirán posteriormente, o se pueden obtener sometiendo un compuesto que se ha producido haciendo referencia a los procedimientos de producción, los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos que se describirán posteriormente, a un procedimiento de resolución óptica que se conoce en la técnica pertinente, por ejemplo, un procedimiento diastereomérico, un procedimiento de reacción enzimática, o a un procedimiento de resolución óptica basado en cromatografía.

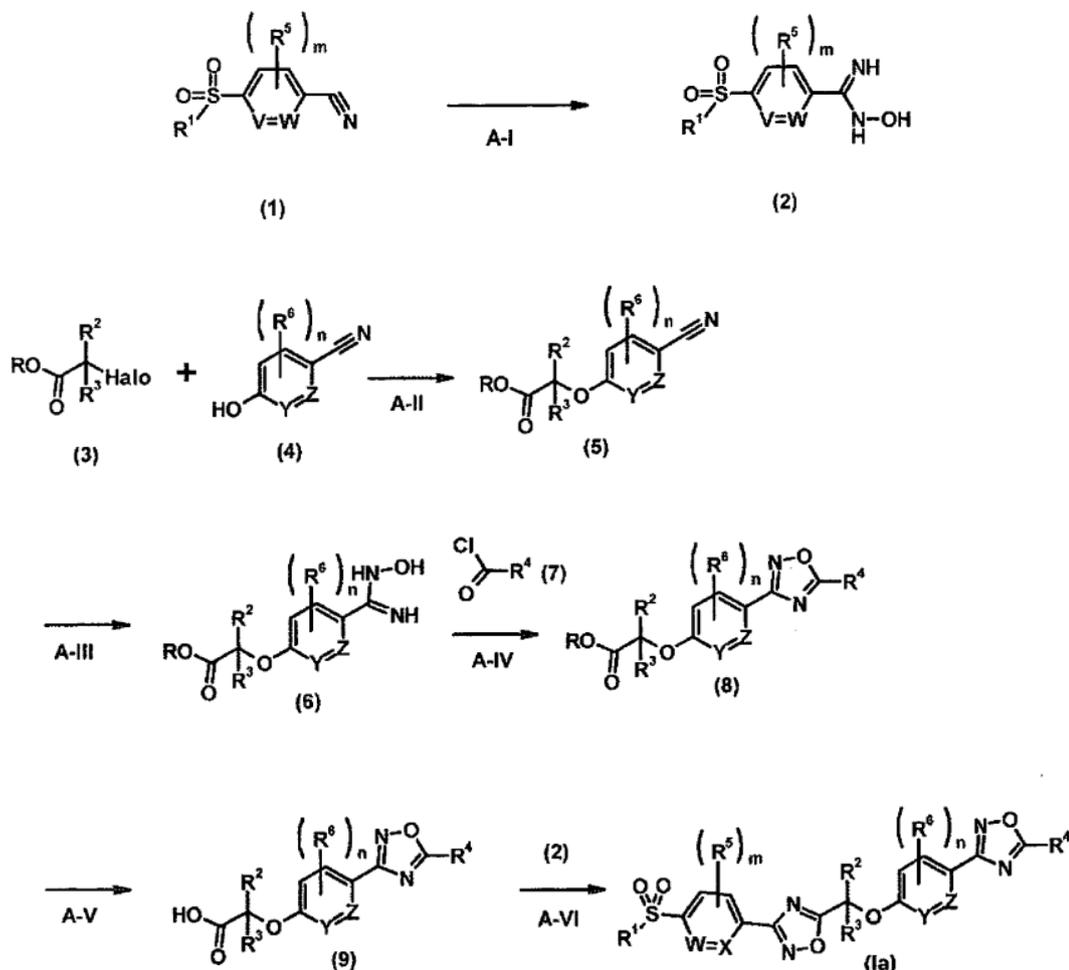
La presente invención también incluye los compuestos en los que uno o más de los átomos que constituyen el compuesto representado por la fórmula general (I) han sido sustituidos por isótopos de los átomos. Los isótopos incluyen dos clases tales como isótopos radiactivos e isótopos estables, y ejemplos 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 agente terapéutico, como agente profiláctico, como reactivo de investigación, como reactivo de ensayo, como agente de diagnóstico, o como agente de formación de imagen para diagnóstico *in vivo*. Todos los compuestos marcados con isótopos y las mezclas de compuestos marcados con isótopos en cualquier proporción están incluidos en la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo se puede producir mediante procedimientos conocidos en la técnica pertinente, por ejemplo, usando materiales de partida marcados con isótopos en lugar de los materiales de partida que se usan en los procedimientos de producción de la presente invención que se describirán posteriormente.
- V representa preferentemente CH.
- 10 W representa preferentemente CH.
- X representa preferentemente N.
- Y representa preferentemente CH.
- Z representa preferentemente CH.
- R^1 representa preferentemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y más preferentemente un grupo metilo.
- 15 R^2 representa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo; e incluso más preferentemente un grupo etilo.
- R^3 representa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; e incluso más preferentemente un átomo de hidrógeno.
- 20 R^4 representa preferentemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; más preferentemente un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo terc-butilo; e incluso más preferentemente un grupo isopropilo.
- R^5 representa preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; más preferentemente un átomo de flúor o un grupo metilo; e incluso más preferentemente un átomo de flúor.
- R^6 representa preferentemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y más preferentemente un grupo metilo.
- 25 m representa preferentemente 0 o 1; y más preferentemente 1.
- n representa preferentemente 0 o 1; y más preferentemente 0.
- Una combinación preferente de V, W, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m y n en la fórmula general (I) es la combinación en la que V es CH; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; R^1 y R^4 son cada uno independientemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^5 es un átomo de halógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; R^6 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; m es 0 o 1; y n es 0 o 1.
- 30 Una combinación más preferente es la combinación en la que V es CH; W es CH; X es N; Y es CH; Z es CH; R^1 es un grupo metilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo; R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R^4 es un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo terc-butilo; R^5 es un átomo de flúor o un grupo metilo; m representa 1; y n representa 0.
- 35 El compuesto de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante los siguientes procedimientos A a C. Además, para los compuestos basados en benceno, los compuestos basados en piridina, los compuestos basados en piridazina o los compuestos basados en amino que se usan como materiales de partida en los siguientes procedimientos de producción, se pueden usar compuestos disponibles en el mercado.
- 40 El procedimiento A es un procedimiento para la producción de un compuesto (Ia) de la presente invención representado por la fórmula general (I), en la que X es N.
- El procedimiento B es un procedimiento para la producción de un compuesto (Ib) de la presente invención representado por la fórmula general (I), en la que X es CH.
- En las reacciones de las diversas etapas de los procedimientos que se describen posteriormente, cuando un compuesto que sirve como sustrato de reacción tiene un grupo que inhibe la reacción pretendida (por ejemplo, un grupo hidroxilo, o un grupo carboxilo), se puede realizar la introducción de un grupo protector para dicho grupo y la retirada del grupo protector introducido según sea necesario. No existe ninguna limitación en particular sobre estos grupos protectores siempre que sean grupos protectores usados convencionalmente, cuyos ejemplos incluyen los grupos protectores que se describen en T.H. Greene, P.G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. Tercera edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., o similares. La reacción para la introducción de estos grupos protectores y la
- 45 reacción por la retirada de los grupos protectores se pueden realizar de acuerdo con procedimientos de rutina, tales
- 50

como los procedimientos que se describen en la referencia bibliográfica mencionada anteriormente.

A continuación se describirán las explicaciones de las diversas etapas del procedimiento A y del procedimiento B.

Procedimiento A



5

en las que R representa un grupo protector para un grupo carboxilo; Halo representa un átomo de halógeno; y V, W, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, m y n tienen respectivamente los mismos significados que se han definido anteriormente.

La etapa A-I es una etapa para la producción de un compuesto (2) al permitir que un compuesto (1) reaccione con hidroxilamina.

10 Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen metanol, etanol, un disolvente mixto de metanol/tolueno, dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido, y un ejemplo preferente es etanol.

Ejemplos de la hidroxilamina que se usa en la presente etapa incluyen una solución acuosa al 50 % p/p de hidroxilamina y clorhidrato de hidroxilamina, y un ejemplo preferente es una solución acuosa al 50 % p/p de hidroxilamina.

15 Ejemplos de un reactivo que se usa en la presente etapa incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido potásico, trietilamina, y diisopropilamina.

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

20 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, posteriormente el disolvente se retira por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lava con hexano.

ES 2 439 801 T3

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

Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetona y DMF, y un ejemplo preferente es acetonitrilo.

- 5 Ejemplos de la base que se usa en la presente etapa incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido potásico e hidróxido sódico, y un ejemplo preferente es carbonato potásico.

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

- 10 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a continuación la materia insoluble se retira usando Celite. El disolvente se retira por destilación a presión reducida de la mezcla de reacción de la que se ha retirado la materia insoluble. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, o se lava con un disolvente orgánico, agua o similar.

- 15 La etapa A-III es una etapa para la producción de un compuesto (6) al permitir que el compuesto (5) obtenido en la etapa A-II reaccione con hidroxilamina.

Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen los mismos disolventes que los disolventes usados en la etapa A-I, y un ejemplo preferente es etanol.

Ejemplos de la hidroxilamina que se usa en la presente etapa incluyen las mismas hidroxilaminas que las hidroxilaminas usadas en la etapa A-I, y un ejemplo preferente es una solución acuosa al 50 % p/p de hidroxilamina.

- 20 Ejemplos de un reactivo que se usa en la presente etapa incluyen los mismos reactivos que los reactivos usados en la etapa A-I.

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

- 25 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, posteriormente el disolvente se retira por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lava con hexano.

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

- 30 Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen THF, DMF, tolueno y piridina, y un ejemplo preferente es piridina.

Ejemplos de un reactivo que se usa en la presente etapa incluyen piridina, trietilamina, diisopropilamina, e hidruro sódico.

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

- 35 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añade a la mezcla de reacción una solución saturada de cloruro de amonio, agua o salmuera saturada, el producto se extrae usando un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida de ese modo se seca sobre sulfato sódico. Después de que se retire la materia insoluble, el disolvente se retira por destilación a presión reducida.

- 40 La etapa A-V es una etapa para la producción de un compuesto (9) por hidrólisis del compuesto (8) obtenido en la etapa A-IV.

Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen THF, metanol, etanol y alcohol isopropílico, y un ejemplo preferente es metanol.

- 45 Ejemplos de un reactivo que se usa en la presente etapa incluyen una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico y una solución acuosa de hidróxido de litio, y un ejemplo preferente es una solución acuosa de hidróxido sódico.

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

- 50 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añade a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido clorhídrico para hacer que la

mezcla de reacción sea ácida o neutra, y el producto se extrae usando un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se seca sobre un desecante tal como sulfato sódico. Se retira la materia insoluble, y a continuación el disolvente se retira por destilación a presión reducida.

5 La etapa A-VI es una etapa para la producción de un compuesto (1a) al permitir que el compuesto (2) obtenido en la etapa A-I reaccione con el compuesto (9) obtenido en la etapa A-V.

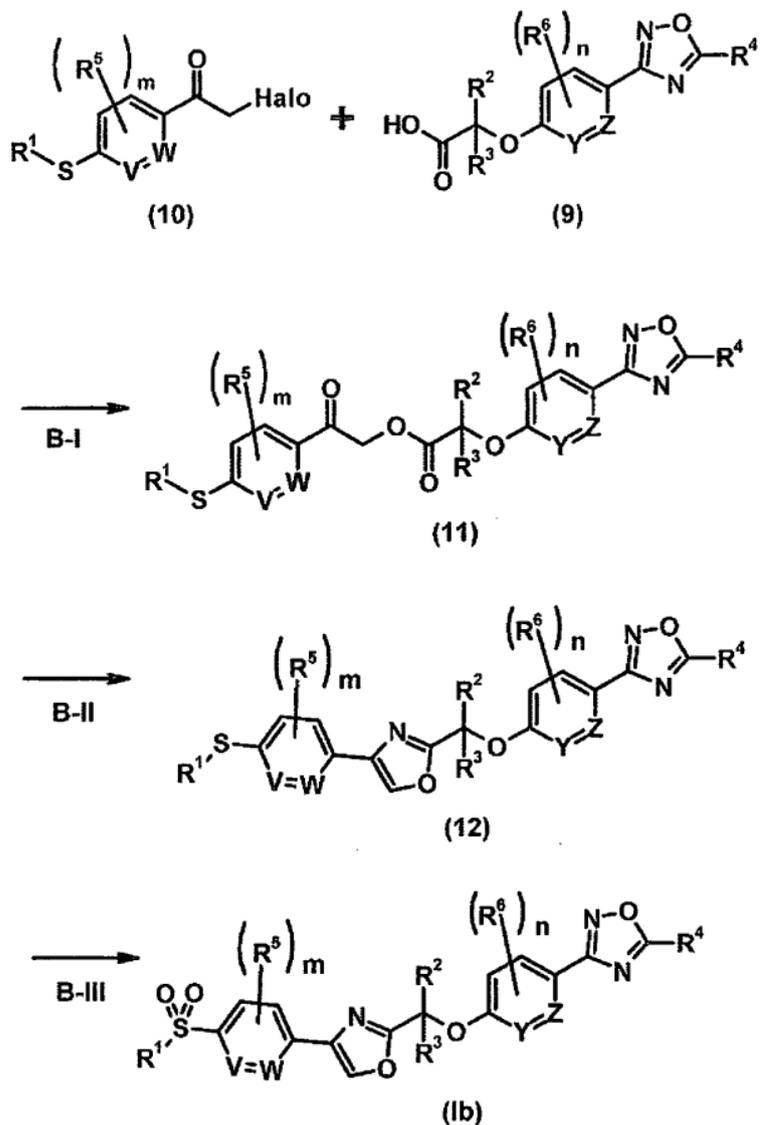
Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen 3-dimetil-2-imidazolidinona, y DMF.

Ejemplos de un reactivo que se usa en la presente etapa incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y 1-hidroxibenzotriazol.

10 La temperatura de reacción es de 30 °C a 130 °C, y preferentemente de 50 °C a 110 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 12 horas, y preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

15 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añade agua a la mezcla de reacción, y a continuación el producto se extrae usando un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lava con agua, salmuera saturada o similar, y se seca sobre un desecante tal como sulfato sódico. El disolvente se retira por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento B



en las que Halo, V, W, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, m y n tienen respectivamente los mismos significados que se han definido anteriormente.

La etapa B-I es una etapa para la producción de un compuesto (11) por reacción del compuesto (9) obtenido en la etapa A-V descrita anteriormente, con un compuesto (10).

- 5 Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen THF, DMF, 1,4-dioxano, acetonitrilo y acetona, y un ejemplo preferente es DMF o acetona.

Ejemplos de un reactivo que se usa en la presente etapa incluyen terc-butóxido potásico, carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro sódico, trietilamina y diisopropiletilamina, y un ejemplo preferente es trietilamina.

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

- 15 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añade agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se somete a extracción con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lava secuencialmente con agua y salmuera saturada. Posteriormente, la fase orgánica se seca sobre un desecante tal como sulfato sódico o sulfato sódico anhidro, y a continuación el residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

La etapa B-II es una etapa para la producción de un compuesto (12) por ciclación del compuesto (11) obtenido en la etapa B-I.

Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen tolueno y ácido acético.

- 20 Ejemplos de un reactivo que se usa en la presente etapa incluyen trifluoroacetato de amonio y acetato de amonio, y un ejemplo preferente es trifluoroacetato de amonio.

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

- 25 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con la etapa B-1.

La etapa B-III es una etapa para la producción de un compuesto (Ib) por oxidación del compuesto (12) obtenido en la etapa B-II.

Ejemplos de un disolvente que se usa en la presente etapa incluyen diclorometano, dicloroetano y cloroformo, y un ejemplo preferente es diclorometano.

- 30 Ejemplos de un reactivo que se usa en la presente etapa incluyen una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, ácido peracético, ácido pertrifluoroacético, dimetildioxirano, Oxone (nombre comercial) y ácido m-cloroperbenzoico, y un ejemplo preferente es ácido m-cloroperbenzoico.

La temperatura de reacción es de -30 °C a 50 °C, y preferentemente de -10 °C a 30 °C. El tiempo de reacción es de 5 minutos a 24 horas, y preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

- 35 Cuando es necesario un procesamiento, el procesamiento se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. El precipitado se filtra, y a continuación el filtrado se diluye con acetato de etilo. Posteriormente, se añade sulfito sódico a la disolución, y la mezcla se lava secuencialmente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y salmuera saturada. Posteriormente, la mezcla se seca sobre un desecante tal como sulfato sódico, y el disolvente se retira por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.
- 40

El compuesto de la presente invención se puede producir usando los procedimientos que se han descrito anteriormente, y también se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos de acuerdo con los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos que se describirán posteriormente.

- 45 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenido mediante los procedimientos descritos anteriormente tiene una excelente acción hipoglucémica, y por lo tanto se puede usar como principio activo de una composición farmacéutica que se puede usar en el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debida a otros factores, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), obesidad, enfermedades asociadas con la diabetes (por ejemplo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, metabolismo anormal de lípidos, hipertensión, hígado graso, síndrome metabólico, edema, insuficiencia cardiaca, angina de pecho, infarto del miocardio, arteriosclerosis, hiperuricemia, y gota), o complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinosis, insuficiencia renal, neuropatía, cataratas, pierna gangrenada, infecciones, y cetosis).
- 50

Además, dado que el compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una excelente acción protectora de las células β o del páncreas, el compuesto o la sal se pueden usar como principio activo de una composición farmacéutica que se puede usar para proteger las células β o el páncreas.

5 El compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con un agente terapéutico para la diabetes distinto del compuesto de la presente invención, un fármaco terapéutico para complicaciones diabéticas, un fármaco terapéutico para hiperlipidemia, un fármaco terapéutico para hipertensión, y similares.

10 Cuando una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un caballo, una vaca o un cerdo; preferentemente un ser humano), la composición farmacéutica se puede administrar sistémicamente o tópicamente, y oralmente o parenteralmente.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar de acuerdo con los procedimientos de formulación para diversas preparaciones usadas convencionalmente, seleccionando las formas de dosificación apropiadas de acuerdo con la vía de administración.

15 Ejemplos de formas de dosificación de la composición farmacéutica para uso oral incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires. Las composiciones farmacéuticas de tales formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales, seleccionando apropiadamente, según sea necesario, excipientes, aglutinantes, disgregantes, agentes lubricantes, agentes de hinchado, adyuvantes de hinchado, agentes de revestimiento, plastificantes, estabilizantes, antisépticos, antioxidantes, colorantes, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, emulgentes, edulcorantes, conservantes, tampones, diluyentes, agentes humectantes y similares, que se usan convencionalmente como aditivos.

20 Ejemplos de formas de dosificación de una composición farmacéutica para uso parenteral incluyen preparaciones inyectables, pomadas, geles, cremas, emplastos, parches, aerosoles, inhalaciones, pulverizaciones, gotas oculares, gotas nasales, y supositorios. Las composiciones farmacéuticas de tales formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales, seleccionando apropiadamente, según sea necesario, estabilizantes, antisépticos, adyuvantes de disolución, humectantes, conservantes, antioxidantes, fragancias, agentes de gelificación, agentes neutralizantes, tampones, agentes isotónicos, tensioactivos, colorantes, agentes de tamponamiento, espesantes, agentes humectantes, cargas, agentes de estimulación de la absorción, agentes de suspensión, aglutinantes, y similares, que se usan convencionalmente como aditivos.

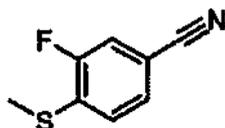
30 La cantidad de administración del compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con los síntomas, edad, peso corporal o similares. Sin embargo, en el caso de administración oral, el compuesto o la sal se administra una vez o varias veces al día, en una cantidad de 1 a 2000 mg, y preferentemente de 1 a 400 mg, en términos del compuesto, por dosis para un adulto; y en el caso de administración parenteral, el compuesto o la sal se administra una vez o varias veces al día, en una cantidad de 0,01 a 500 mg, y preferentemente de 0,1 a 300 mg, en términos del compuesto, por dosis para un adulto.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con mayor detalle a través de Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Formulación y Ejemplos de Ensayo, pero no se pretende que el ámbito de la presente invención quede limitado a estos.

40 Ejemplos

(Ejemplo de Referencia 1)

3-Fluoro-4-metiltiobenzonitrilo

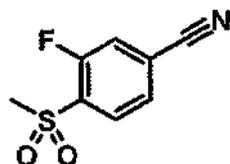


45 Se añadió tiometóxido sódico (3,88 g, 55,3 mmol) a una solución en dimetilformamida (100 ml) de 3,4-difluorobenzonitrilo (7,00 g, 50,3 mmol) durante 20 minutos con refrigeración en hielo agua, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 20 minutos a la misma temperatura. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado de la misma se recogió por filtración y se lavó con agua. Se obtuvo de ese modo un producto en bruto del compuesto del título. El producto bruto obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se obtuvo de ese modo el
50 compuesto del título (7,30 g, rendimiento: 87 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,42 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 10 Hz, 1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 10 Hz, 8 Hz), 2,52 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 2)

3-Fluoro-4-metilsulfonilbenzonitrilo



5

Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (24,3 g, 91,7 mmol) a una solución en cloruro de metileno (220 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (7,30 g, 43,7 mmol) con refrigeración en hielo agua, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y a continuación se agitó adicionalmente durante 19 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con cloruro de metileno. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con una solución acuosa 1,5 M de sulfito sódico, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (5:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (8,27 g, rendimiento: 95 %).

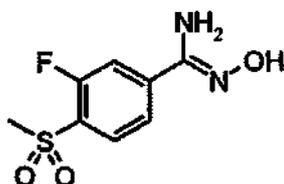
10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,12 (1H, dd, J = 9 Hz, 8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 9 Hz, 1 Hz), 3,27 (3H, s).

15

(Ejemplo de Referencia 3)

3-Fluoro-N'-hidroxi-4-(metilsulfonil)benzenocarboxiimidamida



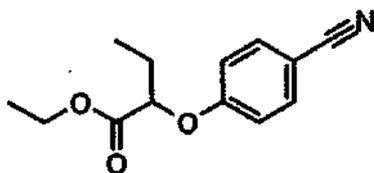
20

Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (6,25 ml, 94,6 mmol) a una solución en etanol (63,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (6,28 g, 31,5 mmol) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y a continuación se agitó adicionalmente durante 30 minutos con refrigeración en hielo agua. El sólido precipitado de la misma se recogió por filtración, y se lavó con 2-propanol-agua (10:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (6,45 g, rendimiento: 88 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,14 (1H, s), 7,85 (1H, t, J = 12 Hz, 8 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 12 Hz, 1 Hz), 6,07 (2H, s), 3,34 (3H, s).

25

(Ejemplo de Referencia 4) 2-(4-Cianofenoxi)butanoato de etilo



30

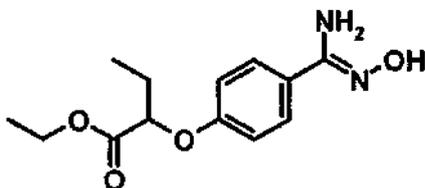
Se añadió carbonato potásico (14,5 g, 105 mmol) a una solución en acetonitrilo (80,0 ml) de 4-cianofenol (5,00 g, 42,0 mmol) y 2-bromobutirato de etilo (9,83 g, 50,4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (9,79 g, rendimiento: 100 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,58 (2H, d, J = 9 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9 Hz), 4,61 (1H, t, J = 6 Hz), 4,25-4,20 (2H, m), 2,06-1,99 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7 Hz).

35

(Ejemplo de Referencia 5)

2-[4-[Amino(hidroxiimino)metil]fenoxi]butanoato de etilo

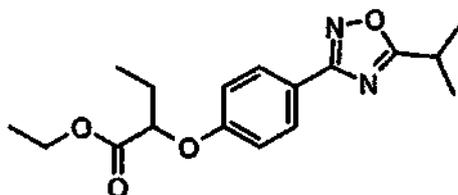


5 Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (8,32 ml, 126 mmol) a una solución en etanol (42,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (9,97 g, 42,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a 80 °C. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → 0:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (9,82 g, rendimiento: 88 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,54 (2H, d, J = 9 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9 Hz), 4,81 (2H, s), 4,58 (1H, t, J = 6 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 2,03-1,97 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,08 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 6)

15 2-[4-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato de etilo

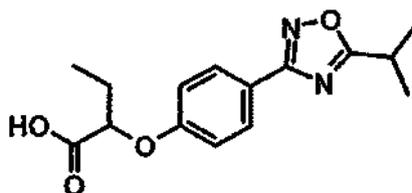


20 Se añadió cloruro de ácido isobutírico (1,29 ml, 12,4 mmol) a una solución en piridina (16,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (3,00 g, 11,3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 100 °C. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua a la misma. La mezcla se sometió a la extracción dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (3,25 g, rendimiento: 91 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t, J = 6 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 3,31-3,22 (1H, m), 2,05-1,99 (2H, m), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 1,10 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 7)

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



30 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (1,50 g, 4,71 mmol) se disolvió en una solución de tetrahidrofurano (6,00 ml)-metanol (6,00 ml), y se añadió a la misma una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5,65 ml, 5,65 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron a la misma agua y una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. La mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a

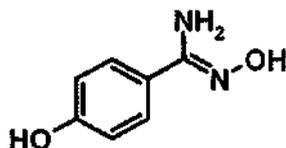
35

presión reducida, y el residuo resultante se lavó con hexano. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (1,30 g, rendimiento: 95 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 6 Hz, 5 Hz), 3,31-3,25 (1H, m), 2,10-2,03 (2H, m), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7 Hz).

5 (Ejemplo de Referencia 8)

N',4-dihidroxibencenocarboxiimidamida

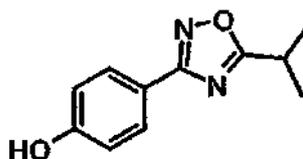


10 Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (39,6 ml, 400 mmol) a una solución en 2-propanol (400 ml) de 4-cianofenol (23,8 g, 200 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 80 °C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se recogió por filtración un sólido precipitado de la misma, y se lavó con 2-propanol-agua (10:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (26,2 g, rendimiento: 86 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,40-9,36 (1H, s a), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 6,72 (2H, d, J = 9 Hz), 5,61 (2H, s).

(Ejemplo de Referencia 9)

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

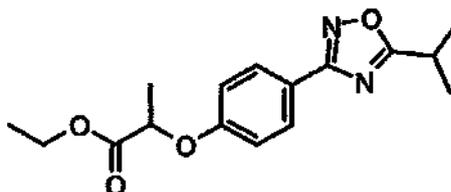


15 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 6, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (20,0 g, 131 mmol) en lugar de 2-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}butanoato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (19,2 g, rendimiento: 72 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,96 (2H, d, J = 9 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9 Hz), 5,73-5,69 (1H, s a), 3,30-3,25 (1H, m), 1,45 (7H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 10)

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



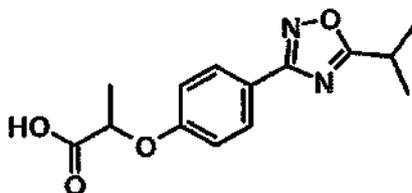
25 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 4, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (2,00 g, 9,79 mmol) en lugar de 4-cianofenol, y se usó 2-bromopropionato de etilo (2,13 g, 11,8 mmol) en lugar de 2-bromobutirato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (2,64 g, rendimiento: 89 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 4,81 (1H, c, J = 6 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 3,29-3,23 (1H, m), 1,65 (3H, d, J = 6 Hz), 1,44 (6H, d, J = 7 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz).

30

(Ejemplo de Referencia 11)

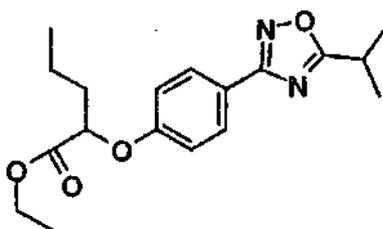
Ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propiónico



- 5 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 en lugar de 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi] butanoato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (1,26 g, rendimiento: 87 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,01 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 4,88 (1H, c, J = 7 Hz), 3,32-3,25 (1H, m), 1,70 (3H, d, J = 7 Hz), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 12)

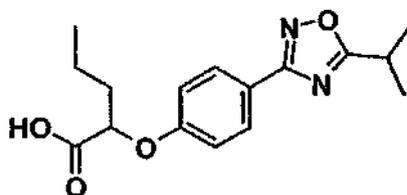
- 10 2-[4-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]pentanoato de etilo



- 15 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 10, excepto en que se usó 2-bromopentanoato de etilo (302 μl, 1,76 mmol) en lugar de 2-bromopropionato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (488 mg, rendimiento: 100 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 8 Hz, 5 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 3,26 (1H, sept, J = 7 Hz), 2,02-1,89 (2H, m), 1,62-1,51 (2H, m), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 13)

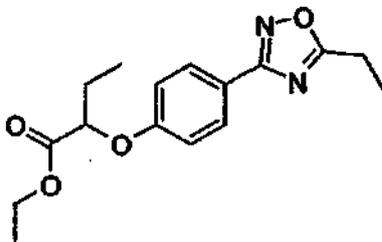
Ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]pentanoico



- 20 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 (590 mg, 1,78 mmol) en lugar de 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi] butanoato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (419 mg, rendimiento: 78 %).
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9 Hz), 4,73 (1H, dd, J = 8 Hz, 5 Hz), 3,28 (1H, sept, J = 7 Hz), 2,05-1,97 (2H, m), 1,85-1,54 (2H, m), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 14)

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

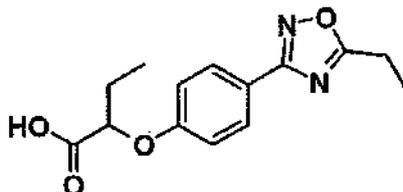


5 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 6, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (4,10 g, 15,4 mmol), y se usó cloruro de ácido propiónico (1,47 ml, 17,0 mmol) en lugar de cloruro de ácido isobutírico. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (1,95 g, rendimiento: 42 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (2H, d, J = 8 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8 Hz), 4,63 (1H, t, J = 6 Hz), 4,23 (2H, c, J = 7 Hz), 2,96 (2H, c, J = 7 Hz), 2,02 (2H, c, J = 7 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 1,10 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 15)

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

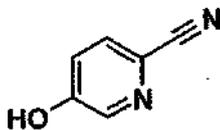


15 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (1,95 g, 6,41 mmol) en lugar de 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (1,77 g, rendimiento: 100 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 4,69 (1H, t, J = 6 Hz), 2,97 (2H, c, J = 8 Hz), 2,11-2,05 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 8 Hz), 1,13 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 16)

20 5-Hidroxipiridina-2-carbonitrilo

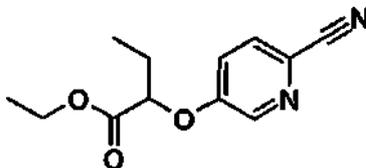


25 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (21,0 ml) a una suspensión de 3-amino-6-cianopiridina (5,00 g, 42,0 mmol) en agua (75,0 ml), y a continuación se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa 1,6 M de nitrito sódico (29,0 ml, 46,4 mmol) a la misma con refrigeración en hielo agua. Esta suspensión se agitó durante 6 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1: 1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título.

30

(Ejemplo de Referencia 17)

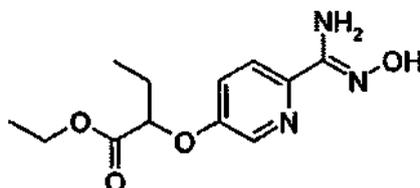
2-[(6-Cianopiridin-3-il)oxi]butanoato de etilo



- 5 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 4, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (500 mg, 4,16 mmol) en lugar de 4-cianofenol. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título.

(Ejemplo de Referencia 18)

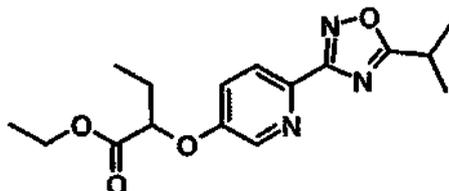
2-[(6-[Amino(hidroxiimino)metil]piridin-3-il)oxi]butanoato de etilo



- 10 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (958 mg, 4,10 mmol) en lugar de 2-(4-cianofenoxi) butanoato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título.

(Ejemplo de Referencia 19)

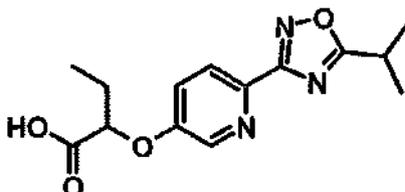
2-[[6-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il]oxi]butanoato de etilo



- 15 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 6, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (1,10 g, 4,18 mmol) en lugar de 2-[4-[amino(hidroxiimino)metil] fenoxi] butanoato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título.

(Ejemplo de Referencia 20)

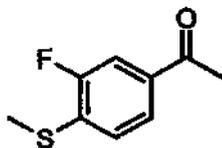
- 20 Ácido 2-[[6-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il]oxi]butanoico



- La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 6, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 (1,03 g, 3,23 mmol) en lugar de 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato de etilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título.

(Ejemplo de Referencia 21)

3'-Fluoro-4'-metiltioacetofenona

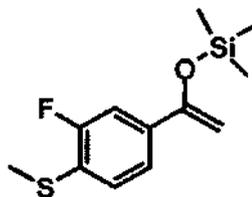


5 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, excepto en que se usó 3',4'-difluoroacetofenona (10,0 g, 64,0 mmol) en lugar de 3, 4-difluorobenzonitrilo. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (10,3 g, rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,71 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 10 Hz, 1 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 10 Hz, 8 Hz), 2,57 (3H, s), 2,52 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 22)

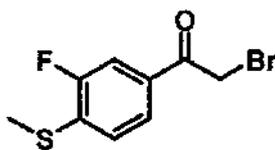
10 ({1-[3-Fluoro-4-(metiltio)fenil]vinil}oxi)(trimetil)silano



15 A una solución en cloruro de metileno (14,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 (500 mg, 2,71 mmol), se añadieron trietilamina (605 μl, 4,34 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (688 μl, 3,80 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el producto se usó en la siguiente reacción.

(Ejemplo de Referencia 23)

2-Bromo-1-[3-fluoro-4-(metiltio)fenil]etanonona



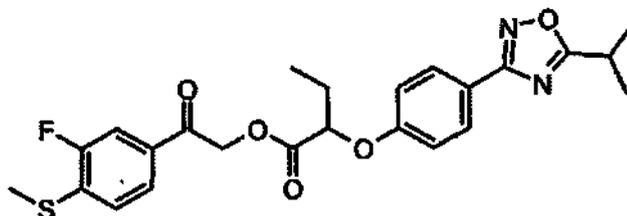
20 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 se disolvió en tetrahidrofurano (14,0 ml), y se añadió N-bromosuccinimida (483 mg, 2,71 mmol) a la solución con refrigeración en hielo agua. La mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Se añadieron agua y salmuera saturada a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 2:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (675 mg, rendimiento: 95 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,75 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 10 Hz, 1 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 10 Hz, 8 Hz), 4,37 (2H, s), 2,54 (3H, s).

30

(Ejemplo de Referencia 24)

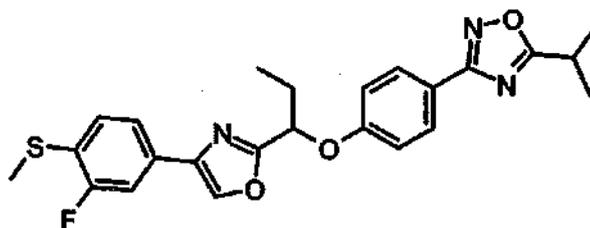
2-[4-(5-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoato de 2-[3-fluoro-4-(metiltio)fenil]-2-oxoetilo



- 5 Se añadió trietilamina (119 μ l, 0,855 mmol) a una solución en acetona (2,90 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 (150 mg, 0,570 mmol) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (182 mg, 0,627 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se
- 10 obtuvo de ese modo el compuesto del título (269 mg, rendimiento: 100 %).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,02 (2H, d, J = 12 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 10 Hz, 1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 10 Hz, 8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 12 Hz), 5,39 (1H, d, J = 16 Hz), 5,30 (1H, d, J = 16 Hz), 4,81 (1H, dd, J = 7 Hz, 5 Hz), 3,31-3,23 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,22-2,09 (2H, m), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 25)

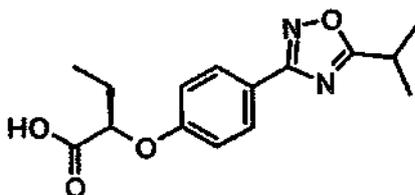
- 15 3-[4-(1-[4-[3-Fluoro-4-(metiltio)fenil]-1,3-oxazol-2-il)propoxi]fenil]-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol



- 20 Se añadió trifluoroacetato de amonio (2,00 g) al compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (164 mg, 0,346 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 150 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua a la misma, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0 \rightarrow 2:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (101 mg, rendimiento: 64 %).
- 25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,85 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 10 Hz, 2 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 10 Hz, 8 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9 Hz), 5,33 (1H, t, J = 7 Hz), 3,29-3,20 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,29-2,12 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,08 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 26)

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



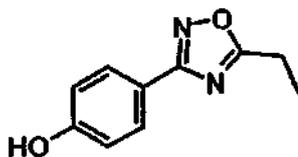
- 30 Se añadió hidruro sódico al 60 % (14,7 g, 367 mmol) a una solución en 1,4-dioxano (300 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (30,0 g, 147 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a

la misma temperatura y a continuación se calentó a 100 °C. Posteriormente, se añadió gota a gota a la mezcla una solución en 1,4-dioxano (50 ml) de ácido (S)-2-clorobutírico (19,7 ml, 191 mmol) a 100 °C, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 4 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a la misma ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (3:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (30,4 g, rendimiento: 71 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,32-3,24 (1H, m), 2,13-2,02 (2H, m), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 27)

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

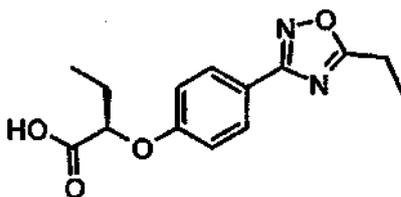


Se añadió cloruro de ácido propiónico (1,14 ml, 13,1 mmol) a una solución en piridina (20 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (2,00 g, 13,1 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C, y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron a la misma agua y ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 80:20, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (1,98 g, rendimiento: 80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,96 (2H, d, J = 9 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9 Hz), 2,97 (2H, c, J = 8 Hz), 1,44 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 28)

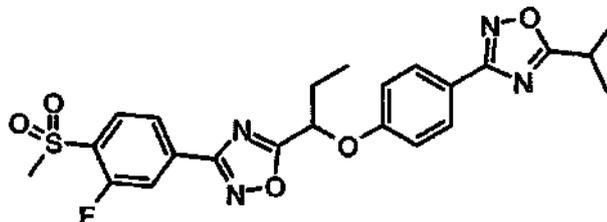
Ácido (2R)-2-[4-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butírico



Se añadió hidruro sódico al 60 % (673 mg, 16,8 mmol) en pequeñas cantidades a una solución en 1,4-dioxano (28 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 (800 mg, 4,21 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió a la mezcla de reacción una solución en dioxano (2 ml) de ácido (S)-2-clorobutírico (563 uL, 5,46 mmol), y la mezcla se agitó durante 4,5 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron a la misma agua y ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con hexano-acetato de etilo (10:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (571 mg, rendimiento: 66 %).

(Ejemplo 1)

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



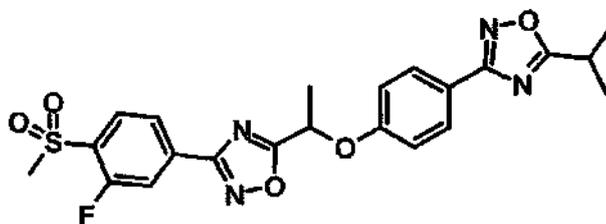
5 A una solución en dimetilformamida (1,50 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (87,5 mg, 0,301 mmol), se añadieron N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (116 mg, 0,603 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (46,2 mg, 0,301 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (70,0 mg, 0,301 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 5 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con salmuera saturada, y a

10 continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 2:3, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (84 mg, rendimiento: 57 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,18-7,95 (5H, m), 7,17-7,03 (2H, m), 5,56 (1H, t, J = 7 Hz), 3,31-3,25 (1H, m), 3,30 (3H, s), 2,47-2,16 (2H, m), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB⁺) m/z: 487 [M+H]⁺.

(Ejemplo 2)

3-[3-Fluoro-4-metilsulfonil]fenil]-5-[1-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil]-1,2,4-oxadiazol

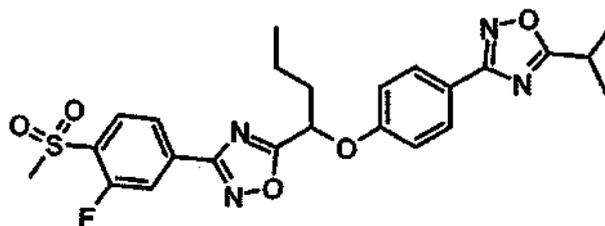


20 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (59,5 mg, 0,215 mmol) en lugar de ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoico. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (96 mg, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,18-7,95 (5H, m), 7,17-7,03 (2H, m), 5,77 (1H, c, J = 7 Hz), 3,31-3,26 (1H, m), 3,30 (3H, s), 1,95 (3H, d, J = 7 Hz), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz); MS(FAB⁺) m/z: 473 [M+H]⁺.

(Ejemplo 3)

3-[3-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butil]-1,2,4-oxadiazol

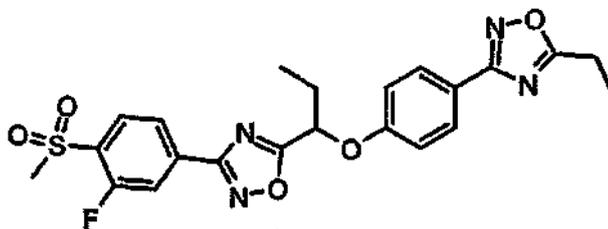


25 La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto en que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 (210 mg, 1,38 mmol) en lugar de ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butanoico. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (240 mg, rendimiento: 53 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,18-7,95 (5H, m), 7,17-7,03 (2H, m), 5,56 (1H, t, J = 7 Hz), 3,31-3,25 (1H, m), 3,30 (3H, s), 2,47-2,16 (2H, m), 1,75-1,46 (2H, m), 1,45 (6H, d, J = 7 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7 Hz); MS (ESI) m/z: 501 [M+H]⁺.

(Ejemplo 4)

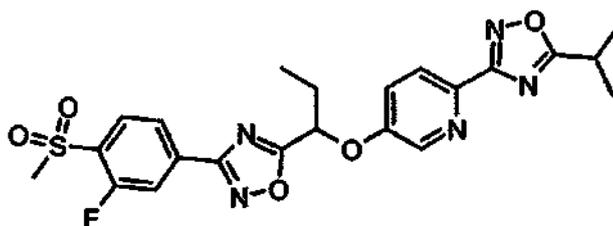
5-Etil-3-[4-(1-{3-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



- La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo I, excepto en que se usó el compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 15 (112 mg, 0,431 mmol) en lugar de ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi] butanoico. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (129 mg, rendimiento: 63 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,11-8,03 (2H, m), 7,98-7,92 (2H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 6,08 (1H, t, J = 7 Hz), 3,37 (3H, s), 3,01 (2H, c, J = 7 Hz), 2,51-2,49 (1H, m), 2,24-2,18 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7 Hz); MS (FAB⁺) m/z: 473 [M+H]⁺.

(Ejemplo 5)

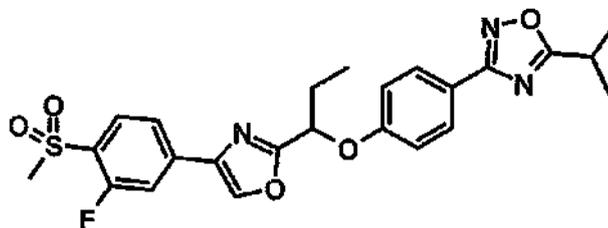
5-(1-{3-[3-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol -5-il}propoxi)-2-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina



- La síntesis se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto en que se usó el compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 20 (300 mg, 1,03 mmol) en lugar de ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi] butanoico. Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (189 mg, rendimiento: 63 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,60 (1H, d, J = 3 Hz), 8,08-8,02 (4H, m), 7,74 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 6,16 (1H, t, J = 6 Hz), 3,39 (3H, s), 3,37-3,30 (1H, m), 2,29-2,21 (2H, m), 1,37 (6H, d, J = 6 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7 Hz); MS (FAB⁺) m/z: 488 [M+H]⁺.

(Ejemplo 6)

3-[4-(1-{4-[3-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazol-2 -il}propoxi)fenil]-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol



- Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (113 mg, 0,425 mmol) a una solución en cloruro de metileno (2,20 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 (97,2 g, 0,213 mmol) con refrigeración en hielo agua, y la mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se agitó adicionalmente durante 13 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con cloruro de metileno. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con una solución acuosa 1,5 M de sulfito sódico, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (101 mg, rendimiento: 64 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,04-7,98 (4H, m), 7,70-7,67 (2H, m), 7,14-7,10 (2H, m), 5,38 (1H, t, J = 7 Hz),

3,32-3,23 (1H, m), 3,26 (3H, s), 2,60-2,11 (2H, m), 1,46 (6H, d, J = 7 Hz), 1,12 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB⁺) m/z: 486 [M+H]⁺.

Los compuestos de los Ejemplos 7 a 21 se obtuvieron por referencia a los Ejemplos de Referencia y Ejemplos que se han descrito anteriormente.

5

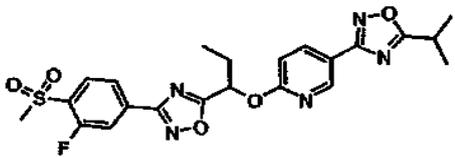
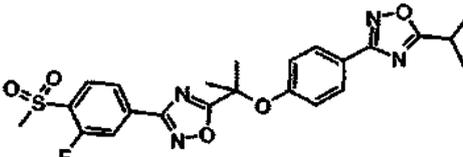
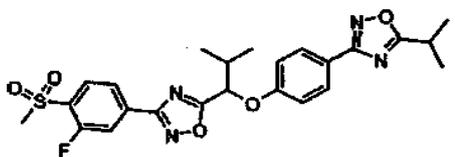
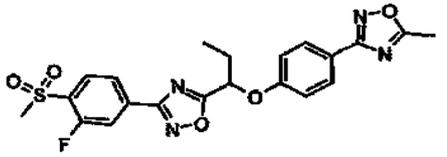
[Tabla 1]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
7		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,26 (2H, d, J = 9 Hz), 8,12 (2H, d, J = 9 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 6,03 (1H, t, J = 7 Hz), 3,29 (3H, s), 2,98 (2H, q, J = 7 Hz), 2,25-2,18 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 455 [M+H] ⁺ .
8		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,26 - 8,20 (2H, m), 8,13-8,07 (2H, m), 7,98-7,89 (2H, m), 7,25-7,14 (2H, m), 6,00 (1H, t, J = 7 Hz), 3,33-3,29 (4 H, m), 2,33-2,12 (2H, m), 1,32 (6H, d, J = 7 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7 Hz); MS (FAB ⁺) m/z: 469 [M+H] ⁺ .
9		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,26 - 7,80 (5H, m), 7,25-7,14 (2H, m), 6,00 (1H, t, J = 7 Hz), 3,33-3,29 (4H, m), 2,23-2,12 (2H, m), 1,32 (6H, d, J = 7 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 487 [M+H] ⁺ .
10		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,26 - 8,20 (2H, m), 8,13-8,07 (2H, m), 7,98-7,89 (2H, m), 7,25-7,14 (2H, m), 6,00 (1H, t, J = 7 Hz), 3,31 (3H, s), 2,33-2,12 (2H, m), 1,32 (9H, s), 1,06 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 483 [M+H] ⁺ .
11		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8 Hz), 8,09-8,01 (2H, m), 7,13-7,08 (2H, m), 5,56 (1H, t, J = 7 Hz), 3,31 (3H, s), 3,30-3,28 (1H, m), 2,41-2,23 (2H, m), 1,46 (6H, d, J = 7 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 470 [M+H] ⁺ .
12		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,20-8,00 (5H, m), 7,12-7,02 (2H, m), 5,54 (1H, t, J = 7 Hz), 3,30-3,28 (1H, m), 3,13 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,37-2,24 (2H, m), 1,46 (6H, d, J = 7 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 483 [M+H] ⁺ .

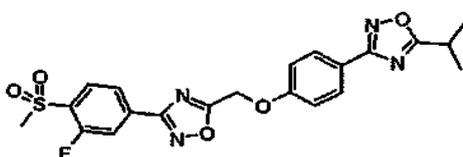
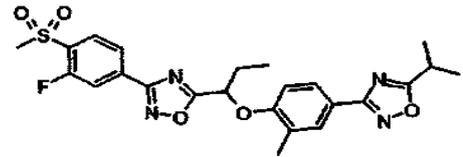
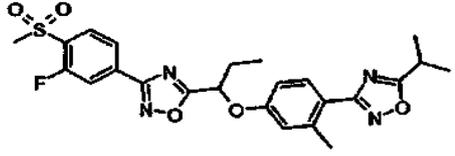
[Tabla 2]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
13		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05-7,89 (4H, m), 7,11-7,10 (2H, m), 5,56 (1H, t, J = 7 Hz), 3,32-3,26 (1H, m), 3,24 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,38-2,26 (2H, m), 1,46 (6H, d, J = 7 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 483 [M+H] ⁺ .
14		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,33 (1H, d, J = 2 Hz), 8,38-8,26 (2H, m), 8,10-8,15 (2H, m), 7,12-7,06 (2H, m), 4,92 (1H, t, J = 7 Hz), 3,35-3,25 (1 H, m), 3,31 (3H, s), 2,21-2,13 (2H, m), 1,46 (6H, d, J = 7 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 470 [M+H] ⁺ .

(continuación)

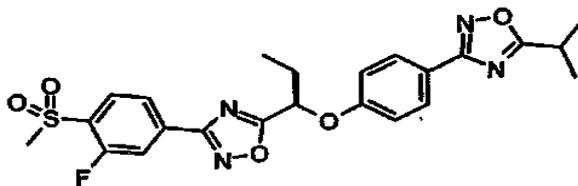
Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
15		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,62 (1H, s), 8,07-7,96 (4H, m), 6,61-6,60 (1H, m), 6,08-6,04 (1H, m), 3,34-3,24 (4H, m), 2,51-2,48 (2H, m), 1,34 (6H, d, J = 7 Hz), 0,95 (3H, d, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 488 [M+H] ⁺ .
16		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,09-7,88 (5H, m), 6,84-6,80 (2H, m), 3,28-3,26 (4H, m), 1,95 (6H, s), 1,32 (6H, d, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 488 [M+H] ⁺ .
17		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,09-7,90 (5H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 5,28 (1H, d, J = 7 Hz), 3,29-3,18 (4H, m), 2,60-2,46 (1H, m), 1,41 (6H, d, J = 7 Hz), 1,19 (3H, d, J = 7 Hz), 1,04 (3H, d, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 502 [M+H] ⁺ .
18		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,14 -7,95 (5H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 6,06 (1H, t, J = 7 Hz), 3,42 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,54-2,52 (2H, m), 1,09 (3H, t, J = 7 Hz); MS (FAB ⁺) m/z: 459 [M+H] ⁺ .

[Tabla 3]

Ejemplo	Fórmula estructural	Datos de RMN
19		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,10-7,94 (5H, m), 7,11-7,05 (2H, m), 5,41 (2H, s), 3,27-3,20 (4H, m), 1,42 (6H, d, J = 7 Hz); MS(FAB ⁺) m/z: 459 [M+H] ⁺ .
20		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,12-7,77 (5H, m), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 5,52 (1H, t, J = 7 Hz), 3,19-3,18 (4H, m), 2,39-2,20 (5H, m), 1,42 (6H, d, J = 7 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz).
21		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,11-7,88 (m, 4H), 6,95-6,82 (2H, m), 5,49 (1H, t, J = 7 Hz), 3,80-3,82 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,31-2,15 (2H, m), 1,47 (6H, d, J = 7 Hz), 1,12 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo 22)

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



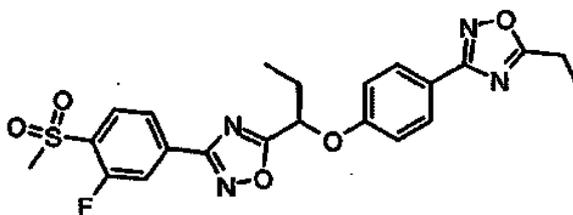
A una solución en N,N-dimetilformamida (50 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 (2,90 g, 10,0 mmol), se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,53 g, 10,0 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-

etilcarbodiimida (3,83 g, 20,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Posteriormente, se añadió la misma el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (2,32 g, 10,0 mmol) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se agitó adicionalmente durante 3,5 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua a la misma, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (3,99 g, rendimiento: 82 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,10-7,97 (5H, m), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,28-3,23 (1H, m), 3,26 (3H, s), 2,35-2,20 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz); MS(FAB⁺) m/z: 487 [M+H]⁺.

(Ejemplo 23)

5-Etil-3-(4-(((1R)-1-{3-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil]oxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 28 (571 mg, 2,07 mmol), se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (317 mg, 2,07 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (594 mg, 3,10 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Posteriormente, se añadió la misma el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (480 mg, 2,07 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se agitó adicionalmente durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de ese modo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera al 10 %, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v). Se obtuvo de ese modo el compuesto del título (660 mg, rendimiento: 66 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,11-8,06 (2H, m), 8,01 (2H, d, J = 9 Hz), 8,02-7,96 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 5,52 (1H, t, J = 7 Hz), 3,26 (3H, s), 2,95 (2H, c, J = 8 Hz), 2,31-2,24 (2H, m), 1,43 (3H, t, J = 8 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz); MS (FAB⁺) m/z: 473 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Formulación)

Se mezclaron con una mezcladora 5 g de cada uno de los compuestos obtenidos en los Ejemplos, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina, y 1 g de estearato de magnesio, y a continuación la mezcla se conformó en comprimidos con una máquina de preparar comprimidos. De ese modo, se obtuvieron comprimidos.

(Ejemplo de Ensayo 1) oGTT (ensayo de tolerancia oral de glucosa) en ratón

Se pesaron de 2,0 a 10,0 mg de un compuesto ensayo, y a continuación se añadió al mismo una solución de metil celulosa al 0,5 % p/v para preparar un líquido para administración a una concentración de 1 mg/ml. De forma alternativa, se pesaron de 1,0 a 10,0 mg de un compuesto de ensayo, y a continuación se añadió al mismo N,N-dimetilformamida para preparar una solución del compuesto a una concentración de 20 mg/ml. Esto se diluyó adicionalmente 20 veces usando una solución de metil celulosa al 0,5 % p/v, y se preparó de ese modo un líquido para administración a una concentración final de 1 mg/ml. Se adquirieron ratones C57/BL6J (macho, 6 a 8 semanas de edad) en Charles River Laboratories Japan, Inc., y se criaron hasta que tuvieron de 9 a 13 semanas de edad. Se hizo ayunar a los ratones, partiendo de un punto temporal entre la 17^a hora y la 18^a hora del día anterior al día de ensayo. En el día de ensayo, se extrajo sangre de la vena caudal, y a continuación se administró por vía oral el líquido para administración preparado previamente. Se extrajo sangre de nuevo de la vena caudal treinta minutos después de la administración (se designó pre-valor al nivel de azúcar en la sangre en este punto temporal). Posteriormente, se administró por vía oral una solución al 30 % de glucosa en una cantidad de 10 ml/kg, y los ratones se sometieron de ese modo a una carga de glucosa. Después de la carga de glucosa, se extrajo sangre de la vena caudal en puntos temporales de 15, 30, 60 y 120 minutos. Cada una de las muestras de sangre extraídas se centrifugó para separar el plasma sanguíneo. El pre-valor, y los valores del nivel de glucosa en la sangre a 15, 30, 60 y 120 minutos después de la carga de glucosa se midieron con un equipo Glucolader GXT (A&T Corp.) usando las muestras de plasma sanguíneo separado, y se calculó la relación de disminución (%) del AUC del nivel de azúcar en la sangre con respecto a un grupo en el que se administró vehículo. Mientras tanto, se administró al grupo en el

que se administró vehículo una solución de metil celulosa al 0,5 % p/v o una solución mixta de N,N-dimetilformamida al 5 % v/v/metil celulosa al 0,5 % p/v.

Como resultado, los compuestos de los Ejemplos 2, 7, 8, 11 y 22 disminuyeron el AUC en un 5 % o más y menos de un 15 %, y los compuestos de los Ejemplos 1, 3 a 6, 18 y 23 disminuyeron el AUC en un 15 % o más.

- 5 **(Ejemplo de Ensayo 2)** oGTT (ensayo de tolerancia oral de glucosa) en rata y ensayo para la medición de la concentración de compuesto en sangre de rata

Se pesa un compuesto de ensayo, y a continuación se prepara una suspensión líquida del mismo usando una solución de metil celulosa al 0,5 % p/v. Se adquirieron ratas Zucker Fatty y ratas Zucker Diabetic Fatty (macho, 8 a 20 semanas de edad) en Charles River Laboratories Japan, Inc., y antes del ensayo se agrupan las ratas basándose en los niveles de azúcar en sangre y los pesos corporales de los grupos administrados. Se hace ayunar a las ratas, partiendo de un punto temporal entre la 15ª hora y la 18ª hora del día anterior al día de ensayo. En el día de ensayo, se extrae sangre de la vena caudal, y a continuación se administra por vía oral la suspensión líquida preparada previamente. Se extrae sangre de nuevo de la vena caudal treinta minutos después de la administración (se designa pre-valor al nivel de azúcar en la sangre en este punto temporal). Posteriormente, se administra por vía oral una solución de glucosa al 50 % en una cantidad de 4 ml/kg, y se somete de ese modo a las ratas a una carga de glucosa. Después de la carga de glucosa, se extrae sangre de la vena caudal en puntos temporales de 30 minutos, 1, 2 y 3 horas. Cada una de las muestras de sangre extraídas se centrifugó para separar el plasma sanguíneo. El pre-valor, y los valores del nivel de glucosa en la sangre a 30 minutos, 1, 2 y 3 horas después de la carga de glucosa se midieron con un equipo Glucolader GXT (A&T Corp.) usando las muestras de plasma sanguíneo separado, y se calcula la relación de disminución (%) del AUC del nivel de azúcar en la sangre con respecto a un grupo en el que se administra vehículo. Mientras tanto, se administra al grupo en el que se administra vehículo una solución de metil celulosa al 0,5 % p/v.

Las muestras de plasma sanguíneo obtenidas mediante el procedimiento descrito anteriormente se usan para la medición de la concentración en plasma del compuesto de ensayo. Para medir la concentración en plasma del compuesto de ensayo durante un día, se extrae sangre de 4 horas a 8 horas después de la administración, e incluso después de 24 horas. El plasma sanguíneo se somete a una retirada de proteínas, y a continuación se alimenta en un analizador de cromatografía líquida/masas para calcular la concentración del compuesto en el plasma sanguíneo.

(Ejemplo de Ensayo 3) Ensayo de protección de las células β (páncreas)

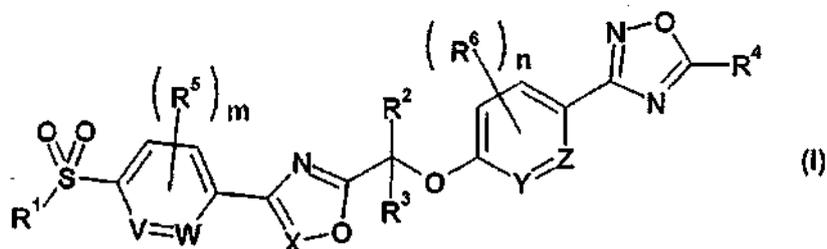
La acción de protección de las células β (páncreas) de un compuesto de ensayo se puede confirmar haciendo referencia al procedimiento que se describe por Junko Ogawa, y col., Life Sciences, Vol. 65, N° 12, pp. 1287-1296 (1999).

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil como principio activo de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debida a otros factores, tolerancia alterada a la glucosa, enfermedades asociadas con la diabetes, complicaciones diabéticas y similares, y la protección de las células β o del páncreas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula general (I):



- 5 en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆;
 R² y R³ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
 R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆;
 R⁵ y R⁶ representa cada uno independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
 m y n representa cada uno independientemente un número entero de 0 a 4; y
 V, W, X, Y y Z representa cada uno independientemente CH o N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y y Z representan ambos CH.
3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que V y W representan ambos CH.
- 15 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X representa N.
5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃.
6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ representa un grupo metilo.
- 20 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃.
8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo.
- 25 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃.
10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 30 11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₃.
12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁴ representa un grupo etilo, un grupo isopropilo, o un grupo terc-butilo.
13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R⁵ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₃, y m representa 1.
- 35 14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R⁵ representa un átomo de flúor o un grupo metilo, y m representa 1.
15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁶ representa un grupo alquilo C₁-C₃, y n representa 1.
- 40 16. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que n representa 0.

17. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 5 3-[3-Fluoro-4-metilsulfonyl]fenil]-5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol;
 3-[3-Fluoro-4-metilsulfonyl]fenil]-5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol;
 3-[3-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butil}-1,2,4-oxadiazol;
 5-Etil-3-[4-(1-{3-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 5-(1-{3-[3-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propoxi)-2-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina;
 3-[4-(1-{4-[3-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1, 3-oxazol-2-il}propoxi)fenil]-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol;
 10 3-[3-Fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-((1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol; y
 5-Etil-3-(4-((1R)-1-{3-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)oxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, una enfermedad asociada con la diabetes, u obesidad.

- 15 19. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en la protección de las células β o del páncreas.

20. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

- 20 21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, una enfermedad asociada con la diabetes, u obesidad.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, para su uso en la protección de las células β o del páncreas.

- 25 23. Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, una enfermedad asociada con la diabetes, u obesidad.