

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 706**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
A61P 1/18	(2006.01) A61P 19/06	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) A61P 27/12	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 7/10	(2006.01)	
A61P 9/04	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2011 E 11832583 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2628733**

54 Título: **Derivados de acilbenceno**

30 Prioridad:

04.02.2011 JP 2011022325
14.10.2010 JP 2010231471

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2015

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

YAMANOI, SHIGEO;
KATAGIRI, TAKAHIRO;
NAMIKI, HIDENORI;
HATTA, MADOKA;
MATSUMOTO, KOJI;
TAKAHASHI, KANAKO;
YOSHITOMI, TOMOMI y
OCHIAI, YUICHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 706 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de acilbenceno

Campo técnico

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

Técnica anterior

10 La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que se caracteriza principalmente por un estado hiperglucémico crónico debido a una falta de acción de la insulina. El tratamiento de la diabetes generalmente se realiza con terapia farmacológica junto con terapia dietética y terapia de ejercicio. Los ejemplos de agentes hipoglucémicos orales en uso, que son una clase de fármacos terapéuticos para la diabetes, incluyen agentes de biguanida y agentes de tiazolidinodiona que mejoran la insulinoresistencia; agentes de sulfonilurea y fármacos glinídicos que promueven la secreción de insulina de las células β o del páncreas; e inhibidores de la α -glucosidasa que inhiben la absorción de azúcares.

15 Sin embargo, se ha notificado que los agentes de biguanida tienen efectos secundarios adversos tales como síntomas digestivos y acidosis láctica; los agentes de tiazolidinodiona tienen efectos secundarios adversos, tales como, aumento de peso y edema; los agentes de sulfonilurea y fármacos glinídicos tienen efectos secundarios adversos tales como hipoglucemia o insuficiencia secundaria debida al uso prolongado; y los inhibidores de la α -glucosidasa tienen efectos secundarios adversos, tales como, diarrea. Por lo tanto, se desea el desarrollo de un agente hipoglucémico oral que pueda abordar dichos problemas.

20

Además, en los últimos años, los compuestos de piperidina se han desarrollado como agentes hipoglucémicos orales que tienen nuevas estructuras (véase, por ejemplo, la Literatura de Patente 1 a 4). Aun adicionalmente, se han desvelado compuestos de oxadiazol (véase, por ejemplo, la Literatura de Patente 5 a 7).

Lista de citas**25 Literatura de Patente**

Literatura de Patente 1: documento WO 07/116229
 Literatura de Patente 2: documento WO 07/003960
 Literatura de Patente 3: documento WO 07/003962
 Literatura de Patente 4: documento WO 05/061489
 30 Literatura de Patente 5: documento WO 11/016469
 Literatura de Patente 6: documento WO 11/016470
 Literatura de Patente 7: documento WO 02/16332

Sumario de la invención**Problemas a resolver por la invención**

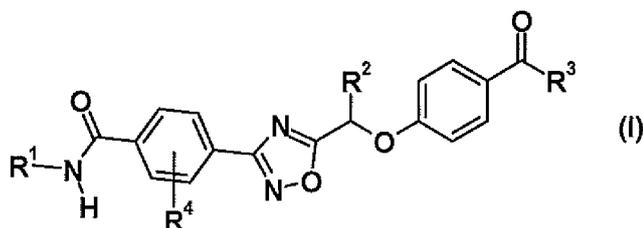
35 Sin embargo, los compuestos de piperidina presentan el inconveniente de que no puede obtenerse fácilmente una acción hipoglucémica y protectora sobre las células β o sobre el páncreas que sea suficiente. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tienen una nueva estructura que no se ha descrito ni sugerido en la literatura previa de patentes y que tiene una excelente acción hipoglucémica y protectora sobre las células β o sobre el páncreas; una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o profiláctico en la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 y similares, que
 40 producen un aumento en el nivel de azúcar en sangre debido al metabolismo anómalo de azúcares; y una composición farmacéutica que tiene una acción protectora sobre las células β o sobre el páncreas.

Medios para Resolver los Problemas

La presente invención proporciona:

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

[Fórmula Química 1]



en la que R¹ representa un grupo hidroxi alquilo C1-C6 o un grupo hidroxi cicloalquilo C3-C6, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el subgrupo de sustituyentes α ,

el subgrupo de sustituyentes α es un grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo carbamoilo,

R² representa un grupo metilo o un grupo etilo,

R³ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo cicloalquilo C3-C6, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

R⁴ representa un átomo de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) el compuesto como se expone en el punto (1), en el que R¹ representa un grupo hidroxi alquilo C1-C3 o un grupo hidroxi cicloalquilo C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el subgrupo de sustituyentes α ;

(3) el compuesto como se ha expuesto en el punto (1), en el que R¹ representa un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo hidroxiisopropilo, o un grupo hidroxiciclopentilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el subgrupo de sustituyentes α ;

(4) el compuesto como se ha expuesto en uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que R³ representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo cicloalquilo C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(5) el compuesto como se ha expuesto en uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que R³ representa un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

(6) el compuesto como se ha expuesto en uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que R⁴ representa un átomo de flúor;

(7) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxi]propil]-2-fluorobenzamida,

N-[(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-4-(5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzamida,

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

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

4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2R)-2,3-dihidroxi]propil]-2-fluorobenzamida,

4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,9-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

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

4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

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

4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

4-((5-((1R)-1-[4-(2,2-dimetilpropanoil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

4-((5-((1R)-1-[4-(ciclobutilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

2-fluoro-4-{5-[(1R)-1-{4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-[5-[(1R)-1-(4-isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida, y
2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-[5-[(1R)-1-(isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida;

(8) una composición farmacéutica que contiene, como un principio activo, el compuesto como se ha expuesto en uno cualquiera de los puntos (1) a (7), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 (9) la composición farmacéutica como se expone en el punto (8), para tratar la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, u obesidad;

(10) la composición farmacéutica como se expone en el punto (8), para la protección de las células β o del páncreas;

10 (11) el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se expone en uno cualquiera de los puntos (1) a (7), para preparar una composición farmacéutica;

(12) también se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad, incluyendo el procedimiento la administración a un mamífero del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se expone en uno cualquiera de los puntos (1) a (7); y

(13) el procedimiento como se expone en el punto (12), en el que mamífero es un ser humano.

15 Efectos de la invención

Según la presente invención, se proporciona un derivado de acilbenceno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una excelente acción hipoglucémica, y una acción protectora sobre las células β o sobre el páncreas, una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico en la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 y similares, que produce un aumento en el nivel de azúcar en sangre, y una
20 composición farmacéutica que tiene un efecto protector sobre las células β o sobre el páncreas.

Mejores Modos para Realizar la Invención

Un "grupo alquilo C1-C6" como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo,
25 un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo 1,2-dimetil-propilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo y un grupo isohexilo.

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

30 Un "grupo hidroxilo alquilo C1-C6" como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo obtenido sustituyendo un átomo de hidrógeno de un "grupo alquilo C1-C6" con un grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos incluyen grupos hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo y 6-hidroxihexilo.

35 Un "grupo hidroxilo cicloalquilo C3-C6" como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo obtenido sustituyendo un átomo de hidrógeno de un "grupo cicloalquilo C3-C6" con un grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos incluyen un grupo hidroxiciclopropilo, un grupo hidroxiciclobutilo, un grupo 2-hidroxiciclopentilo y un grupo hidroxiciclohexilo.

Un "átomo de halógeno" como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a 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 la presente memoria descriptiva, se refiere a una sal formada permitiendo al compuesto de la presente invención reaccionar con un ácido o una base.

40 Los ejemplos de la sal incluyen sales de ácido hidrohalogénico, 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
45 alcalinos, tales como sales sódicas, sales potásicas y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales cálcicas y sales magnésicas; sales metálicas, tales como sales de aluminio y sales de hierro; sales inorgánicas, tales como sales de amonio; sales de amina, incluyendo sales orgánicas, tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster alquílico de fenilglicina, sales etilendiamina, sales N-metilglucamina, sales guanidina, sales dietilamina, sales trietilamina, sales dicitclohexilamina, sales N,N'-dibenciletildiamina, sales cloroprocaína, sales procaína, sales dietanolamina, sales
50 N-bencilfenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano; y sales aminoácidas, tales como sales glicina, sales lisina, sales arginina sales ornitina, glutamatos y aspartatos.

55 El compuesto de la presente invención absorbe agua cuando, por ejemplo, se deja en reposo en la atmósfera, de manera que el agua absorbida pueda adherirse al compuesto y un pueda formarse un hidrato. Por lo tanto, tal hidrato también se incluye en el concepto de la sal de la presente invención.

Puesto que el compuesto de la presente invención puede tener átomos de carbono asimétricos en la molécula, el compuesto tiene isómeros ópticos. Estos isómeros y mezclas de estos isómeros se representan cada uno por una única fórmula, es decir, la fórmula general (I). Por lo tanto, la presente invención incluye cada uno de los isómeros ópticos del compuesto representado por la fórmula general (I), y mezclas de estos isómeros ópticos en cualquier proporción. Tal isómero óptico puede producirse, por ejemplo, usando materias primas que tienen actividad óptica en lugar de las materias primas usadas en los procedimientos de producción, los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos que se describirán a continuación, o puede obtenerse sometiendo un compuesto que se ha producido haciendo referencia a los procedimientos de producción, los Ejemplos de Referencia, los Ejemplos y similares que se describirán a continuación, a un procedimiento de resolución óptica que se conoce en la técnica pertinente, por ejemplo, un procedimiento diastereomérico, un procedimiento de reacción enzimática o un procedimiento de resolución óptica basado en cromatografía.

La presente invención también puede incluir compuestos en los que uno o más de los átomos que constituyen el compuesto representado por la fórmula general (I) se han sustituido con isótopos de los átomos. Los isótopos incluyen las dos clases de isótopos radioactivos e isótopos estables, y los 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 como, un agente terapéutico, un agente profiláctico, un reactivo de investigación, un reactivo de ensayo, un agente de diagnóstico, o un agente de diagnóstico por imagen *in vivo*. Los compuestos marcados con isótopos y mezclas de compuestos marcados con isótopos en cualquier proporción se incluyen en la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo puede producirse por un procedimiento que se conoce en la técnica pertinente, por ejemplo, usando materias primas marcadas con isótopos en lugar de las materias primas usadas en los procedimientos de producción que se describirán a continuación.

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

Los ejemplos del profármaco incluyen compuestos en los que un grupo amino en la molécula se ha acilado, alquilado o fosforilado; compuestos en los que un grupo carboxilo en la molécula se ha esterificado o amidado; y compuestos en los que un grupo hidroxilo en la molécula se ha acilado, alquilado o fosforilado (véase, por ejemplo, Povl Krogsgaard-Larsen, y col., "A Textbook of Drug Design and Development", Segunda Edición, Harwood Academic Publishers, 1996, págs. 351-385). Tal profármaco puede producirse a partir del compuesto representado por la fórmula general (I) mediante un procedimiento conocido en la técnica pertinente.

R^1 representa preferentemente un grupo hidroxil alquilo C1-C3 o un grupo cicloalquilo C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el subgrupo de sustituyentes α ; más preferentemente representa un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo hidroxisopropilo o un grupo hidroxiciclopentilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el subgrupo de sustituyentes α ; e incluso más preferentemente representa un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, un grupo 1-carbamoil-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxi-1-metiletilo o un grupo 2-hidroxiciclopentilo.

R^2 preferentemente representa un grupo etilo.

R^3 preferentemente representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo cicloalquilo C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; más preferentemente representa un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; e incluso más preferentemente representa un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 1-fluorociclopropilo o un grupo ciclobutilo.

R^4 preferentemente representa un átomo de flúor.

Una combinación preferente de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en la fórmula general (I) es una combinación en la que R^1 es un grupo hidroxil alquilo C1-C3 o un grupo cicloalquilo C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el subgrupo de sustituyentes α ; R^2 es un grupo etilo; R^3 es un grupo alquilo C1-C4 o un grupo cicloalquilo C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y R^4 representa un átomo de flúor.

Una combinación más preferente es una combinación en la que R^1 es un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo hidroxisopropilo o un grupo hidroxiciclopentilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el subgrupo de sustituyentes α ; R^2 es un grupo etilo; R^3 es un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y R^4 representa un átomo de flúor.

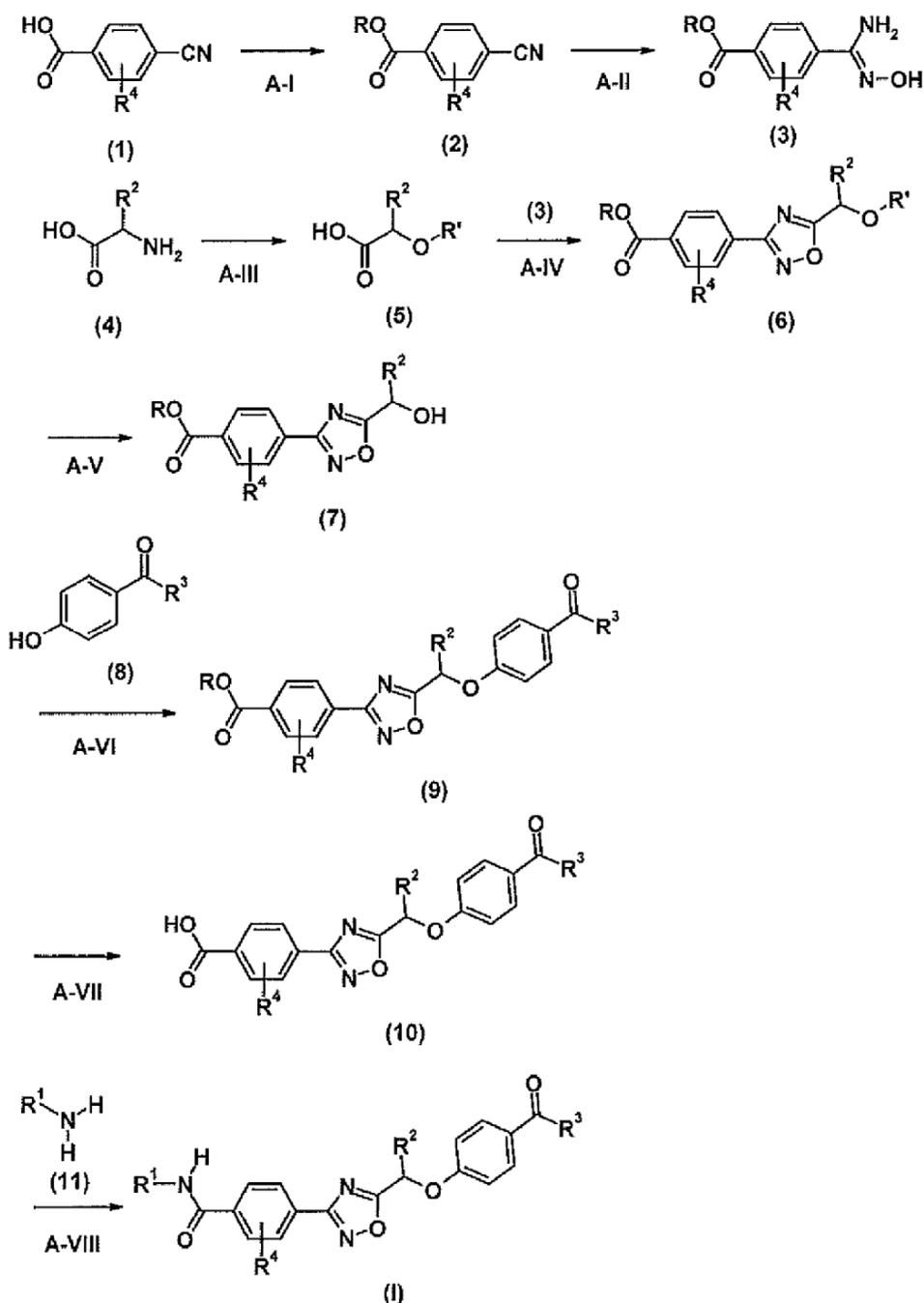
Una combinación incluso más preferente es una combinación en la que R^1 es un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, un grupo 1-carbamoil-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxi-1-metiletilo o un grupo 2-hidroxiciclopentilo; R^2 es un grupo etilo; R^3 es un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo, un

grupo 1-fluorociclopropilo o un grupo ciclobutilo; y R^4 representa un átomo de flúor.

El compuesto de la presente invención puede producirse, por ejemplo, mediante los siguientes procedimientos.

En las reacciones de las diversas etapas de los procedimientos descritos a continuación, cuando un compuesto que sirve como un sustrato de reacción tiene un grupo que inhibe la reacción pretendida (por ejemplo, un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo), la introducción de un grupo protector a tal grupo y la eliminación del grupo protector introducido puede realizarse según sea necesario. No hay limitaciones particulares sobre estos grupos protectores siempre que se usen convencionalmente grupos protectores, pero los ejemplos incluyen aquellos grupos protectores descritos en T.H. Greene, P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., o similares. La reacción para introducir estos grupos protectores y la reacción para eliminar los grupos protectores puede realizarse de acuerdo con procedimientos de rutina, tales como los procedimientos descritos en la literatura mencionada anteriormente.

[Fórmula Química 2]



en la que R y R' representan un grupo protector de un grupo carboxilo y un grupo protector de un grupo hidroxilo, respectivamente, y R¹, R², R³ y R⁴ respectivamente tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 5 La Etapa A-I es una etapa para producir un compuesto (2) insertando un grupo protector R en un grupo carboxilo de un compuesto (1). El disolvente, el reactivo, la temperatura de la reacción y el tiempo de reacción usados en la presente pueden seleccionarse de forma apropiada, por ejemplo, haciendo referencia a T. H. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., y similares.

La Etapa A-II es una etapa para producir un compuesto (3) permitiendo a un compuesto (2) reaccionar con hidroxilamina.

- 10 Los ejemplos del disolvente usados en la presente incluyen metanol, etanol, butanol, tolueno, diclorometano, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) y dimetilsulfóxido, y uno preferido es etanol o THF.

Los ejemplos de la hidroxilamina usada en el presente documento incluyen una solución acuosa al 50 % p/p de hidroxilamina y clorhidrato de hidroxilamina, y un ejemplo preferido es una solución acuosa al 50 % p/p de hidroxilamina.

- 15 La temperatura de reacción es de 0 °C a 150 °C, y preferentemente 70 °C a 90 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, y preferentemente de 2 a 4 horas.

Cuando es necesario un tratamiento posterior, por ejemplo, puede realizarse un tratamiento posterior 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 agua.

- 20 La Etapa A-III es una etapa para producir un compuesto (5) permitiendo a un compuesto (4) reaccionar con un nitrito éster y ácido carboxílico.

Los ejemplos del nitrito éster usado en la presente incluyen nitrito de terc-butilo y nitrito de n-butilo, y uno preferido es nitrito de terc-butilo.

- 25 Los ejemplos del ácido carboxílico usado en la presente incluyen, por ejemplo, ácido acético y ácido propiónico, y uno preferido es ácido acético.

La temperatura de reacción es de -20 °C a 100 °C, y preferentemente de 0 °C a 70 °C. El tiempo de reacción es de 1 a 24 horas, y preferentemente de 2 a 4 horas.

- 30 Cuando es necesario un tratamiento posterior, por ejemplo, puede realizarse un tratamiento posterior de acuerdo con el siguiente procedimiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y después el disolvente se retira por destilación a presión reducida. Al residuo resultante se le añade agua, y el producto se extrae usando un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se seca sobre un desecante, tal como sulfato sódico. Después de retirar la materia insoluble, el disolvente se retira por destilación a presión reducida.

- 35 La Etapa A-IV es una etapa para producir un compuesto (6) permitiendo a un compuesto (3) obtenido en la etapa A-II reaccionar con un compuesto (5) obtenido en la etapa A-III en presencia de un agente de condensación.

Los ejemplos del disolvente usados en la presente incluyen, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, DMF, dimetilacetamida, uno preferente es diclorometano o DMF, y uno más preferente es DMF.

- 40 El agente de condensación usado en la presente incluye (i) carbodiimidas tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), y combinaciones de estas y compuestos N-hidroxi, tales como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y N-hidroxisuccinimida, e (ii) imidazoles, tales como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), y uno preferido es una combinación de WSC y 1-hidroxibenzotriazol.

La temperatura de reacción es de 0 °C a 200 °C, y preferentemente de 20 °C a 120 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, y preferentemente de 2 a 4 horas.

- 45 Cuando es necesario un tratamiento posterior, por ejemplo, puede realizarse un tratamiento posterior de acuerdo con el siguiente procedimiento. A la mezcla de reacción se le añade agua, y el producto se extrae usando un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se seca sobre un desecante, tal como sulfato sódico. Después de retirar la materia insoluble, el disolvente se retira por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

- 50 La Etapa A-V es una etapa para producir un compuesto (7) eliminando un grupo protector R' del compuesto (6) obtenido en la etapa A-IV.

Los ejemplos del disolvente usados en la presente incluyen metanol, etanol, 2-propanol y n-butanol, y uno preferido es etanol.

Los ejemplos del reactivo usado en la presente incluyen carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico e hidróxido sódico, y uno preferido es carbonato potásico.

- 5 La temperatura de reacción es de -30 °C a 100 °C, y preferentemente de -20 °C a 20 °C. El tiempo de reacción es de 10 a 120 minutos, y preferentemente de 20 a 50 minutos.

10 Cuando es necesario un tratamiento posterior, por ejemplo, puede realizarse un tratamiento posterior de acuerdo con el siguiente procedimiento. A la mezcla de reacción se le añade un ácido, tal como ácido clorhídrico, para hacer la mezcla de reacción ligeramente ácida o neutra, y el producto se extrae usando un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se seca sobre un desecante, tal como sulfato sódico. Después de retirar la materia insoluble, el disolvente se retira por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

La Etapa A-VI es una etapa para producir un compuesto (9) permitiendo al compuesto (7) obtenido en la etapa A-V reaccionar con el compuesto (8).

- 15 Los ejemplos del disolvente usados en la presente incluyen THF, diclorometano, acetonitrilo y tolueno, y uno preferido es THF.

20 Los ejemplos del reactivo usado en la presente incluyen (i) combinaciones de ésteres del ácido azodicarboxílico tales como azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de di-terc-butilo, y fosfinas tales como trifenilfosfina y tributilfosfina, y (ii) (cianometileno)fosforanos, tales como (cianometileno)trimetilfosforano y (cianometileno)tributilfosforano, y uno preferido es una combinación de azodicarboxilato de di-terc-butilo y trifenilfosfina.

La temperatura de reacción es de -20 °C a 100 °C, y preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción es de 10 minutos a 6 horas, y preferentemente de 30 minutos a 2 horas.

25 Cuando es necesario un tratamiento posterior, por ejemplo, puede realizarse un tratamiento posterior de acuerdo con el siguiente procedimiento. Después de retirar el disolvente por destilación a presión reducida, a la mezcla de reacción se le añade agua, y el producto se extrae usando un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se seca sobre un desecante, tal como sulfato sódico. Después retirar la materia insoluble, el disolvente se retira por destilación a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

- 30 La Etapa A-VII es una etapa para producir un compuesto (10) eliminando un grupo protector R del compuesto (9) obtenido en la etapa A-VI.

Los ejemplos del disolvente usados en la presente incluyen diclorometano y acetato de etilo, y uno preferido es diclorometano.

35 Los ejemplos del reactivo usado en la presente incluyen cloruro ácido y ácido trifluoroacético, y uno preferido es ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción es de -20 °C a 60 °C, y preferentemente de 10 °C a 30 °C. El tiempo de reacción es de 10 minutos a 6 horas, y preferentemente de 20 minutos a 2 horas.

40 Cuando es necesario un tratamiento posterior, por ejemplo, puede realizarse un tratamiento posterior de acuerdo con el siguiente procedimiento. El disolvente se retira por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lava con éter isopropílico.

La etapa A-VIII es una etapa para producir el compuesto (I) de la presente invención permitiendo que el compuesto (10) obtenido en la etapa A-VII reaccione con un compuesto amina (11) en presencia de un agente de condensación.

Los ejemplos del disolvente usados en la presente incluyen diclorometano, THF, 1,4-dioxano, DMF y dimetilacetamida, uno preferente es diclorometano o DMF, y uno más preferente es DMF.

45 El agente de condensación usado en la presente no se limita particularmente siempre que sea un agente usado en reacciones de amidación, y pueden usarse los agentes de condensación descritos en R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., y similares. Los ejemplos específicos incluyen (i) ésteres del ácido fosfórico, tales como cianuro de dietilfosforilo; (ii) carbodiimidas, tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida y WSC, y combinaciones de estas carbodiimidas y compuestos N-hidroxi, tales como 1-hidroxibenzotriazol; (iii) imidazoles, tales como CDI; (iv) cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM); y (v) fosfatos, tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU). Una preferida es una combinación de WSC y 1-hidroxibenzotriazol.

50

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

5 Cuando es necesario un tratamiento posterior, por ejemplo, puede realizarse un tratamiento posterior de acuerdo con el siguiente procedimiento. A la mezcla de reacción se le añade agua, y después el producto se extrae usando un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lava con agua y salmuera y similares, 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.

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

15 El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenido por los procedimientos anteriormente descritos tiene una excelente acción hipoglucémica, y puede usarse por lo tanto como un principio activo de una composición farmacéutica que puede usarse en el tratamiento y/o prevención de la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debida a otros factores, tolerancia alterada a glucosa (TAG), obesidad, enfermedades asociadas a la diabetes (por ejemplo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, metabolismo lipídico anómalo, hipertensión, hígado graso, síndrome metabólico, edema, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, hiperuricemia y gota), o complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinosis, insuficiencia renal, neuropatía, cataratas, pierna gangrenada, infecciones, y cetosis).

20 Además, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una excelente acción protectora sobre las células β o sobre el páncreas, y por lo tanto puede usarse como un principio activo de una composición farmacéutica que puede usarse para proteger a las células β o al páncreas.

25 El compuesto de la presente invención puede usarse también en combinación con un fármaco terapéutico para la diabetes distinto al compuesto de la presente invención, un fármaco terapéutico para las complicaciones diabéticas, un fármaco terapéutico para la hiperlipidemia, un fármaco terapéutico para la hipertensión, y similares.

Cuando una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención 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 puede administrarse por vía sistémica o tópica, oral o parenteral.

30 Las formas de dosificación apropiadas de la composición farmacéutica de la presente invención pueden seleccionarse según el modo de administración. La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse según los procedimientos de preparación para diversas formulaciones que se usan convencionalmente.

35 Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica para el uso oral incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires. Las composiciones farmacéuticas de dichas formas de dosificación pueden prepararse según procedimientos convencionales, mediante la selección apropiada, según sea necesario, de excipientes, aglutinantes, disgregantes, agentes lubricantes, agentes expansores, adyuvantes expansores, agentes de recubrimiento, plastificantes, estabilizantes, antisépticos, antioxidantes, colorantes, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, conservantes, tampones, diluyentes, agentes humectantes y similares, que se usan convencionalmente como aditivos.

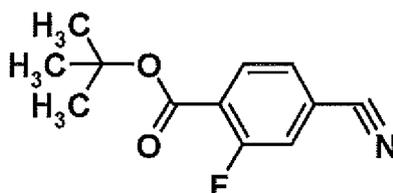
40 Los ejemplos de las formas de dosificación de una composición farmacéutica para uso parenteral incluyen inyecciones, pomadas, geles, cremas, cataplasmas, parches, aerosoles, inhaladores, pulverizadores, gotas oculares, gotas nasales, y supositorios. Las composiciones farmacéuticas de dichas formas de dosificación pueden prepararse según procedimientos convencionales, mediante la selección apropiada, según sea necesario, de estabilizantes, antisépticos, adyuvantes de la disolución, humectantes, conservantes, antioxidantes, fragancias, agentes gelificantes, agentes neutralizadores, tampones, agentes isotónicos, tensioactivos, colorantes, agentes tamponadores, espesantes, agentes humectantes, cargas, agentes promotores de la absorción, agentes de suspensión, aglutinantes, y similares, que se usan convencionalmente como aditivos.

45 La cantidad de administración del compuesto de la presente invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede variar con los síntomas, la edad, el peso corporal o factores similares. Sin embargo, en el caso de administración oral, el compuesto, o la sal, se administran una o varias veces al día, en una cantidad de 1 a 2000 mg, y preferentemente de 1 a 400 mg, en relación con el compuesto, por dosis para un adulto; y en el caso de administración parenteral, el compuesto, o la sal, se administran una o varias veces al día, en una cantidad de 0,01 a 500 mg, y preferentemente de 0,1 a 300 mg, en relación con el compuesto, por dosis para un adulto;

55 En adelante, en el presente documento, la presente invención se describirá con mayor detalle mediante Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Producción, un Ejemplo de Formulación y Ejemplos de Ensayo, pero el alcance de la presente invención no pretende limitarse a los mismos.

Ejemplos**(Ejemplo de Referencia 1)**

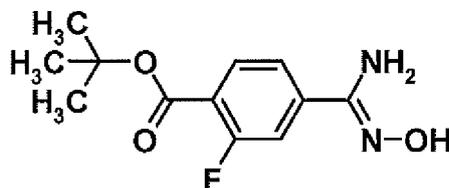
4-Ciano-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula Química 3]

- 5 Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (145,4 g, 666 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7,40 g, 60,6 mmol) a una solución en alcohol terc-butílico (1000 ml)-tetrahidrofurano (500 ml) de 4-ciano-2-fluorobenzoato (100,0 g, 606 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se retiró por filtración a través de Celite. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Por lo tanto, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título.

10 (Ejemplo de Referencia 2)

4-Amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula Química 4]

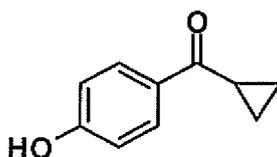
- 15 Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (60 ml, 100 mmol) se a una solución en etanol (100 ml)-tetrahidrofurano (50 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (11,0 g, 66,6 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con agua y se secó a 40 °C durante 2 días a presión reducida. Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (150,0 g, rendimiento: 98 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,89 (1H, t, J = 8 Hz), 7,44 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,39 (2H, dd, J = 11, 2 Hz), 4,90 (2H, s), 1,60 (9H, s).

20 (Ejemplo de Referencia 3)

Ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona

[Fórmula Química 5]

- 25 Se añadió en varias porciones 4-cloropropil(4-hidroxifenil)metanona (25,1 g, 127 mmol) a una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (283 ml, 566 mmol) en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas, y después a la mezcla de reacción se le añadió ácido sulfúrico diluido (1,8 N) en refrigeración con hielo hasta obtener un valor de pH de 2. La mezcla de reacción se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y salmuera y

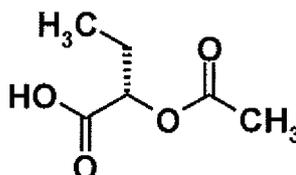
después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1, v/v), dando el compuesto del título (17,7 g, rendimiento: 86 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 7,99-7,96 (2H, m), 6,93-6,89 (2H, m), 6,16 (1H, s), 2,67-2,61 (1H, m), 1,28-1,18 (2H, m), 1,09-0,97 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 4) Ácido (2S)-2-acetoxi butírico

[Fórmula Química 6]



Se añadieron acetato sódico (11,9 g, 146 mmol) y nitrito de terc-butilo (15,0 g, 146 mmol) a una solución en ácido acético (300 ml) de ácido (2S)-2-aminobutírico (10,0 g, 97,0 mmol) en refrigeración con hielo, y se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y adicionalmente, el residuo se hirvió azeotrópicamente dos veces con 1,4-dioxano (50 ml). Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (8,4 g, rendimiento: 60 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

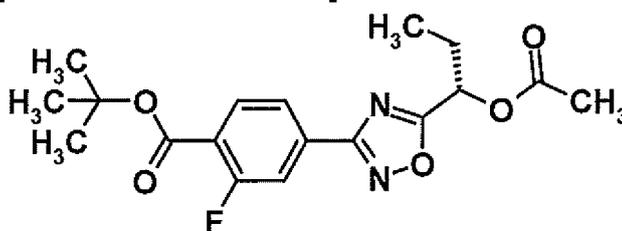
5,00 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,94-1,90 (2H, m), 1,03 (3H, t, J = 7 Hz);

EM (FAB⁺) m/z: 147 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 5)

20 4-{5-[(1S)-1-acetoxipropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula Química 7]



Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (7,2 g, 53,0 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (20,3 g, 159 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (200 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (7,8 g, 53,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (13,5 g, 53,0 mmol), la mezcla se agitó durante 30 minutos y se agitó adicionalmente a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después 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 → 85:15, v/v), dando el compuesto del título (14,7 g, rendimiento: 76 %).

25

30

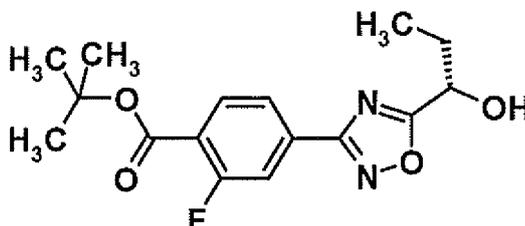
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,96 (1H, t, J = 8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 5,92 (1H, t, J = 7 Hz), 2,21 (3H, s), 2,16-2,08 (2H, m), 1,62 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7 Hz);

35 EM (FAB⁺) m/z: 365 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 6)

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

[Fórmula Química 8]

5 Se añadió carbonato potásico (8,4 g, 61 mmol) a una solución en metanol (100 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (14,7 g, 40,3 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N a la misma temperatura hasta obtener un valor de pH de 6,0. La mezcla de reacción se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo, y la fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

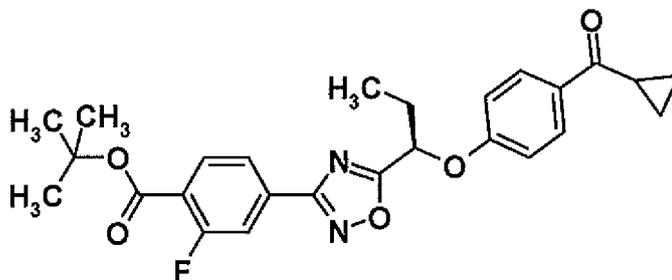
10 columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 80:20, v/v), dando el compuesto del título (12,9 g, rendimiento: 84 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,97 (1H, t, J = 8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 11 Hz), 4,98 (1H, c, J = 6 Hz), 2,54 (1H, s), 2,14-1,96 (2H, m), 1,62 (9H, s), 1,08 (3H, t, J = 7 Hz);

15 EM (FAB⁺) m/z: 323 [M+H]⁺.**(Ejemplo de Referencia 7)**

4-(5-[(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula Química 9]

20 Se añadieron azodicarboxilato de di-terc-butilo (260 mg, 1,11 mmol) y trifenilfosfina (300 mg, 1,11 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (300 mg, 0,931 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (150 mg, 0,925 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. 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), dando el compuesto del título (236 mg, rendimiento: 55 %).

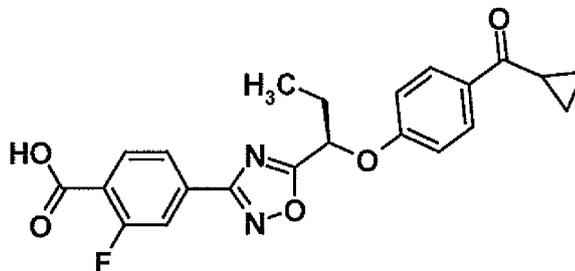
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,00-7,94 (3H, m), 7,90-7,87 (1H, m), 7,84-7,81 (1H, m), 7,06-7,04 (2H, m), 5,52 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2,63-2,57 (1H, m), 2,34-2,25 (2H, m), 1,61 (9H, s), 1,21-1,18 (2H, m), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz), 1,01-0,98 (2H, m);

EM (FAB⁺) m/z: 466 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 8)

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

[Fórmula Química 10]

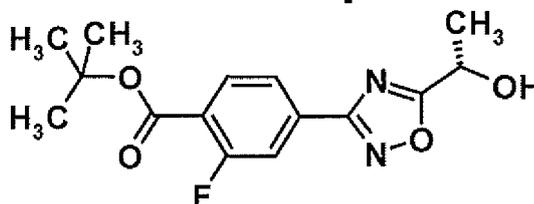
Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución en diclorometano (1 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (236 mg, 0,506 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter isopropílico. Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (195 mg, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,14 (1H, t, J = 8 Hz), 8,01-7,89 (4H, m), 7,04 (2H, dd, J = 7, 2 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2,63-2,57 (1H, m), 2,35-2,21 (2H, m), 1,22-1,18 (2H, m), 1,15 (3H, c, J = 5 Hz), 1,02-0,99 (2H, m);
EM (FAB⁺) m/z: 411 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 9)

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

[Fórmula Química 11]

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (16,7 g, 109 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41,8 g, 218 mmol) a una solución en dimetilformamida (540 ml) de ácido (2S)-2-acetoxipropiónico (14,4 g, 109 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (27,7 g, 109 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se agitó adicionalmente a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y después 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 → 85:15, v/v).

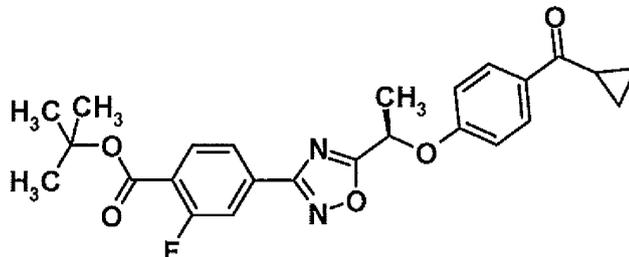
Se añadió carbonato potásico (12,7 g, 91,6 mmol) a una solución en metanol (360 ml) del 4-{5-[(1S)-1-acetoxietil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de terc-butilo obtenido (32,1 g, 91,6 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N a la misma temperatura hasta que se obtuvo un valor de pH de 6,0, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se solidificó usando hexano. Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (26,4 g, rendimiento: 93 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,97 (1H, t, J = 8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5 Hz), 5,18 (1H, c, J = 7 Hz), 1,73 (4H, d, J = 7 Hz), 1,60 (9H, s);
EM (FAB⁺) m/z: 309 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 10)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula Química 12]

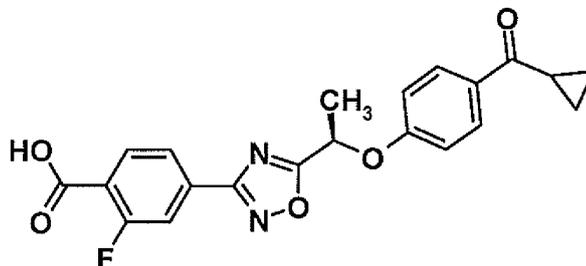
5 Se añadieron trifenilfosfina (5,62 mg, 21,4 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (4,93 g, 21,4 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (190 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (6,00 g, 19,5 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (3,47 g, 21,4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. 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 → 75:25, v/v), dando el compuesto del título (7,65 g, rendimiento: 87 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,02-7,94 (3H, m), 7,89 (1H, d, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8 Hz), 5,75 (1H, c, J = 7 Hz), 2,63-2,59 (1H, m), 1,92 (3H, d, J = 4 Hz), 1,48 (9H, s), 1,20 (2H, m), 1,01-0,99 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 11)

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

[Fórmula Química 13]

15 Se añadió una solución en diclorometano (20 ml) de ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución en diclorometano (40 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 (7,65 g, 16,9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se solidificó usando hexano:acetato de etilo(4:1, v/v). Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (4,90 g, rendimiento: 73 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

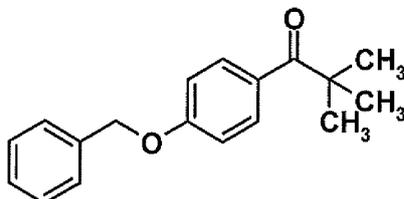
8,14 (1H, t, J = 8 Hz), 8,01 (2H, d, J = 9 Hz), 7,98-7,96(1H, m), 7,93-7,90 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 5,76 (1H, c, J = 7 Hz), 2,64-2,57 (1H, m), 1,92 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,18 (2H, m), 1,03-0,98 (2H, m); EM (FAB⁺) m/z: 397 [M+H]⁺.

25

(Ejemplo de Referencia 12)

1-[4-(Benciloxi)fenil]-2,2-dimetilpropano-1-ona

[Fórmula Química 14]



5 Se añadió magnesio (305 mg, 1,54 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 4-benciloxibromobenceno (3,00 g, 11,4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió una solución 1 M en tetrahidrofurano (12 ml, 12 mmol) de pivalonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción una vez con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión

10 = 99:1 → 90:10, v/v), dando el compuesto del título (900 mg, rendimiento: 29 %).

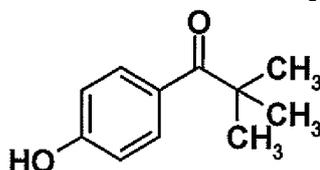
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,86-7,83 (2H, m), 7,34-7,44 (5H, m), 6,96-6,98 (2H, m), 5,12 (2H, s), 1,37 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 13)

15 1-(4-Hidroximetil)-2,2-dimetilpropano-1-ona

[Fórmula Química 15]



Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (90 mg) a un solución en metanol (30 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 (900 mg, 3,35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida de las aguas madre. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v), dando el compuesto del título (550 mg, rendimiento: 92 %).

20

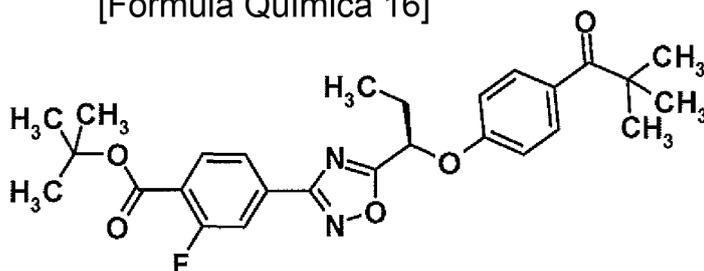
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,82-7,80 (2H, m), 6,86-6,84 (2H, m), 5,77-5,61 (1H, s a), 1,37 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 14)

25 4-(5-((1R)-1-[4-(2,2-Dimetilpropanoil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

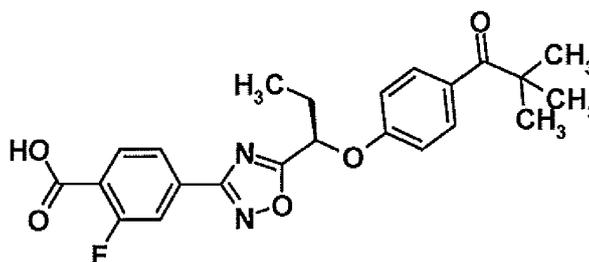
[Fórmula Química 16]



- 5 Se añadieron azodicarboxilato de di-terc-butilo (852 mg, 3,70 mmol) y trifetilfosfina (971 mg, 3,70 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (993 mg, 3,08 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 (550 mg, 3,08 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. 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), dando un producto en bruto que contiene el compuesto del título (1,29 g).

(Ejemplo de Referencia 15)

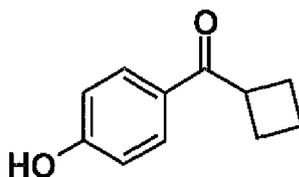
Ácido 4-(5-((1R)-1-[4-(2,2-dimetilpropanoil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula Química 17]

- 10 Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución en diclorometano (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (1,29 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter isopropílico. Por lo tanto, un producto en bruto que contiene el compuesto del título (900 mg).

(Ejemplo de Referencia 16)

- 15 Ciclobutil (4-hidroxifenil)metanona

[Fórmula Química 18]

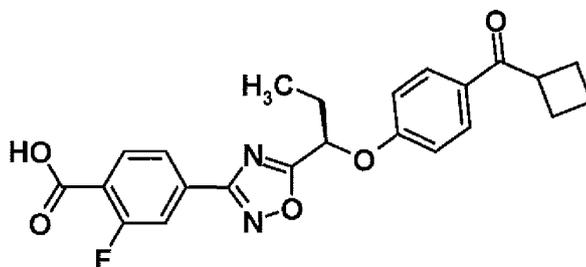
- 20 Se añadió cloruro de aluminio (1,59 g, 11,9 mmol) a una solución en diclorometano (10 ml) de fenol (1,03 g, 10,9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. A la mezcla de reacción obtenida se le añadió gota a gota cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico (1,33 ml, 11,7 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Además, se añadió cloruro de aluminio (1,58 g, 11,8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó. Se confirmó que el cloruro de aluminio se disolvió completamente, y después la mezcla estuvo en reposo durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico en refrigeración con hielo, y la mezcla se sometió a extracción una vez con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera dos veces y después se secó sobre sulfato de magnesio 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 = 90:10 → 80:20, v/v), dando el compuesto del título (993 mg, rendimiento: 51 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 30 7,84 (2H, dt, J = 9, 2 Hz), 6,87 (2H, dt, J = 9, 2 Hz), 5,64 (1H, s a), 4,00-3,91 (1H, m), 2,44-2,39 (2H, m), 2,30-2,26 (2H, m), 2,13-2,02 (1H, m), 1,95-1,85 (1H, m).

(Ejemplo de Referencia 17)

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

[Fórmula Química 19]

5 Se añadieron trifetilfosfina (670 mg, 2,55 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (588 mg, 2,55 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (23 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (716 mg, 2,32 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (409 mg, 2,32 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano → hexano:acetato de etilo = 90:10, v/v).

10 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución en diclorometano (5 ml) del 4-(5-((1R)-1-[4-(ciclobutilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo obtenido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se solidificó usando hexano:acetato de etilo(5:1, v/v). Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (531 mg, rendimiento: 56 %).

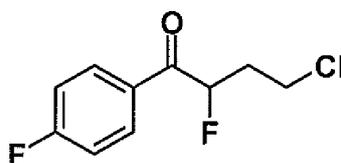
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,14 (1H, t, J = 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 11 Hz), 7,87 (2H, d, J = 9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 5,51 (1H, t, J = 6 Hz), 3,93 (1H, m), 2,45-2,20 (6H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,95-1,85 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz);

EM (FAB⁺) m/z: 425 [M+H]⁺.

20 (Ejemplo de Referencia 18)

4-Cloro-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona

[Fórmula Química 20]

25 Se añadió una solución en 1,4-dioxano (50 ml) de bromo (8,76 g, 54,8 mmol) a una solución en 1,4-dioxano (50 ml) de 4-cloro-4'-fluorobutirofenona (10,0 g, 49,8 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con hexano. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico, una solución acuosa 1,5 M de sulfito sódico y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Una porción (13,0 g) de un producto en bruto (14,3 g) obtenido mediante retirada por destilación del disolvente a presión reducida se disolvió en N,N-dimetilformamida (90 ml) y a la mezcla se le añadieron 18-corona-6 (18,4 g, 69,8 mmol) y fluoruro potásico (4,05 g, 69,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 y media hora, después a la mezcla se le añadieron 18-corona-6 (6,15 g, 23,3 mmol) y fluoruro potásico (1,35 g, 23,3 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con hexano. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y salmuera y después 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 = 100:0 → 95:5, v/v), dando el compuesto del título (5,47 g, rendimiento: 55 %).

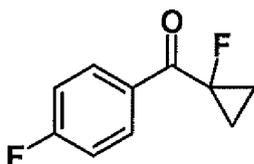
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,04 (2H, dd, $J = 9, 5$ Hz), 7,18 (2H, dd, $J = 9, 8$ Hz), 5,84 (1H, ddd, $J = 49, 8, 4$ Hz), 3,84-3,74 (2H, m), 2,46-2,35 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 19)

5 (1-Fluorociclopropil)(4-fluorofenil)metanona

[Fórmula Química 21]



10 Se añadió una solución en tetrahidrofurano (3,97 ml, 4,33 mmol) de bis(trimetilsilil)amida sódica a una solución en THF (8,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (861 mg, 3,94 mmol) a 0 °C durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con hexano. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y salmuera y después 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, v/v), dando el compuesto del título (336 mg, rendimiento: 47 %).

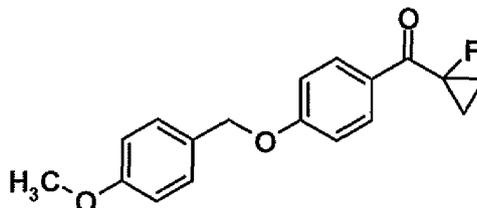
15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,10-8,05 (2H, m), 7,15 (2H, t, $J = 9$ Hz), 1,61-1,54 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 20)

(1-Fluorociclopropil){4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}metanona

[Fórmula Química 22]



20 Se añadió terc-butóxido potásico (225 mg, 2,00 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (9,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 (332 mg, 1,82 mmol) y 4-metoxibencil alcohol (250 μl , 2,00 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después el sólido precipitado se filtró y se lavó con una mezcla líquida de agua y 2-propanol-agua (1:1). Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (396 mg, rendimiento: 72 %).

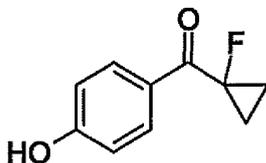
25 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,05 (2H, dd, $J = 9, 1$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5,07 (2H, s), 3,82 (3H, s), 1,58-1,51 (2H, m), 1,48-1,40 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 21)

(1-Fluorociclopropil) (4-hidroxifenil)metanona

[Fórmula Química 23]



5 Se añadieron metanol (0,4 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,4 ml) a una solución en 1,4-dioxano (4,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 (392 mg, 1,30 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, después se calentó a 60 °C y se agitó adicionalmente durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y

10 el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90: 10 → 75:25, v/v), dando el compuesto del título (217 mg, rendimiento: 92 %).

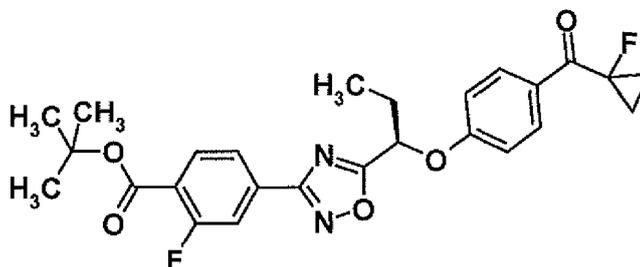
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,03 (2H, dd, J = 9, 1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9 Hz), 5,30 (1H, s), 1,58-1,51 (2H, m), 1,49-1,40 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 22)

15 2-fluoro-4-{5-[(1R)-1-{4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]fenoxi}propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula Química 24]



20 Se añadieron trifenilfosfina (293 mg, 1,12 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (253 mg, 1,12 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (360 mg, 1,12 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 (183 mg, 1,02 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. 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 = 100:0 → 85:15, v/v), dando el compuesto del título (396 mg, rendimiento: 80 %).

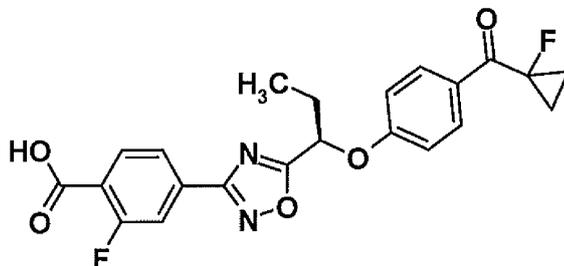
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 8,04 (2H, dd, J = 9, 1 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2,34-2,21 (2H, m), 1,61 (9H, s), 1,55-1,51 (2H, m), 1,48-1,40 (2H, m), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 23)

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

[Fórmula Química 25]



5 Se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) a una solución en diclorometano (2,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (390 mg, 0,805 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla líquida de hexano-acetato de etilo. Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (283 mg, rendimiento: 82 %).

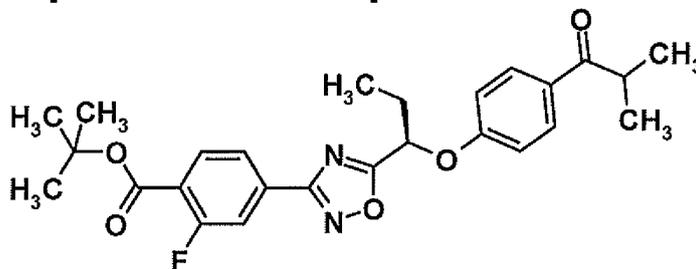
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10 8,14 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8,04 (2H, dd, J = 9, 1 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2,36-2,20 (2H, m), 1,57-1,51 (2H, m), 1,48-1,40 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 24)

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

[Fórmula Química 26]



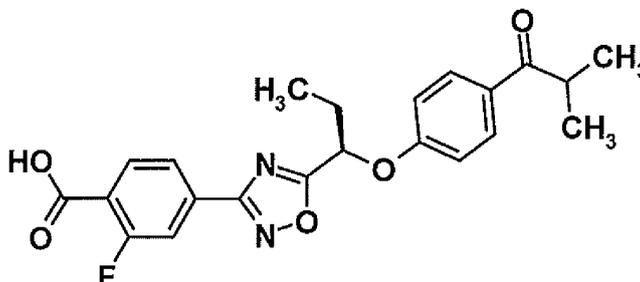
15 Se añadieron trifetilfosfina (297 mg, 1, 13 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (261 mg, 1,13 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (332 mg, 1,03 mmol) y 4'-hidroxi-2-metilpropiofenona (186 mg, 1,13 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. 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 → 85:15, v/v), dando el compuesto del título (268 mg, rendimiento: 56 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 7,98-7,94 (1H, m), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9 Hz), 7,03 (2H, dd, J = 7, 2 Hz), 5,51 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,54-3,42 (1H, m), 2,34-2,18 (2H, m), 1,55 (9H, s), 1,18 (6H, dd, J = 7, 2 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 25)

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

[Fórmula Química 27]

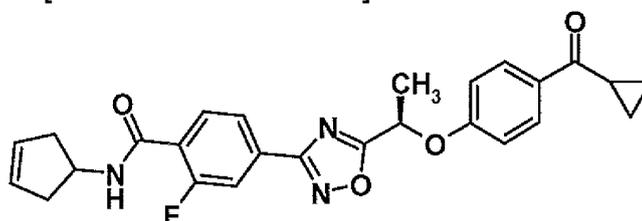
5 Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución en diclorometano (1,5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (268 mg, 0,572 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con una mezcla líquida de hexano-acetato de etilo. Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título (223 mg, rendimiento: 94 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10 8,13 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,54-3,43 (1H, m), 2,35-2,19 (2H, m), 1,19 (6H, dd, J = 7, 2 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 26)

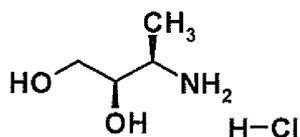
N-Ciclopenta-3-en-1-il-4-(5-[(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 28]

15 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (104 mg, 681 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (261 mg, 1,36 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (3 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (270 mg, 681 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron clorhidrato de 1-amino-3-ciclopenteno (122 mg, 1,02 mmol) y trietilamina (142 ml, 1,02 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y después 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 = 100:0 → 70:30, v/v), dando el compuesto del título (212 mg, rendimiento: 67 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

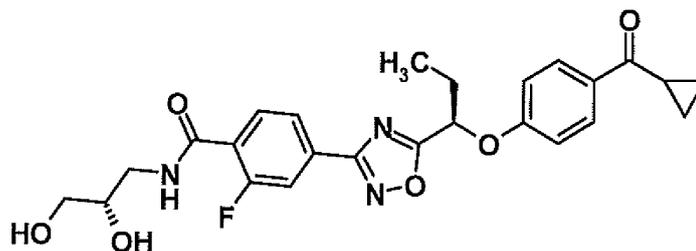
30 8,21 (1H, t, J = 8 Hz), 8,01-7,96 (3H, m), 7,83 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 6,94-6,87 (1H, m), 5,78-5,72 (3H, m), 4,84-4,75 (1H, m), 2,88 (2H, dd, J = 15, 8 Hz), 2,58-2,53 (1H, m), 2,34 (2H, dd, J = 15, 4 Hz), 1,91 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,17 (2H, m), 1,03-0,97 (2H, m);
EM (FAB) m/z: 462 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 27) Clorhidrato de (2R, 3R)-3-amino-1,2-butanodiol**[Fórmula Química 29]**

5 Se añadió paladio al 20 % sobre hidróxido de carbono (108 mg) a una solución en etanol (20 ml) de (2R,3R, α R)-2-hidroxi-3-(N-bencil-N- α -metilbencilamino)butanol, Tetrahedron: Asymmetry 2002, 13, 1555-1565, (1,08 g, 3,61 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas en un flujo de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la materia insoluble se retiró por filtración a través de Celite. Posteriormente, una porción (320 mg) del residuo resultante (466 mg) obtenida mediante retirada por destilación del disolvente a presión reducida se disolvió en etanol (1,0 ml), y se añadió una solución 4 M de cloruro ácido-1,4 dioxano (1,13 ml, 4,54 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Por lo tanto, un producto en bruto del compuesto del título (354 mg).

(Ejemplo 1)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 30]

15 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (89,6 mg, 0,585 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (112 mg, 0,585 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (1,4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (200 mg, 0,487 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de (S)-3-amino-1,2-propanodiol (133 mg, 1,46 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera y después 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 (diclorometano:metanol = 100:0 \rightarrow 90:10, v/v), dando el compuesto del título (199 mg, rendimiento: 85 %).

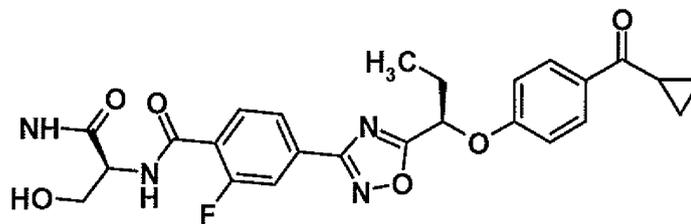
25 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 8,03-7,98 (3H, m), 7,87 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7,28-7,16 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 5,53 (1H, t, J = 6 Hz), 3,97-3,88 (1H, m), 3,76-3,58 (4H, m), 2,95 (1H, d, J = 5 Hz), 2,81-2,72 (1H, m), 2,63-2,55 (1H, m), 2,35-2,18 (2H, m), 1,23-1,17 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,03-0,96 (2H, m);
EM (EN) m/z: 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

(Ejemplo 2)

N-[(1S)-2-Amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-4-(5-[(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzamida

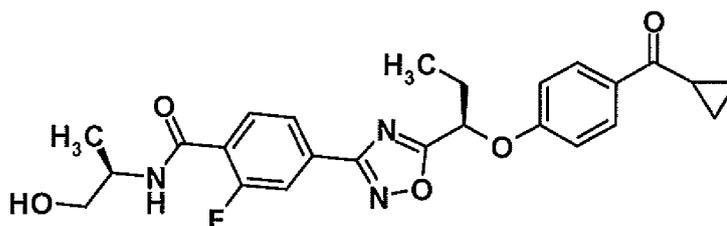
[Fórmula Química 31]

5 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (46,3 mg, 0,302 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (116 mg, 0,604 mmol) a una solución en dimetilformamida (1 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (124 mg, 0,302 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron clorhidrato de L-serinamida (63,7 mg, 0,453 mmol) y trietilamina (147 μ l, 1,06 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, y la mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después 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 = 70:30 \rightarrow acetato de etilo, v/v), dando el compuesto del título (69,5 mg, rendimiento: 67 %).
 10 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 8,02-7,99 (3H, m), 7,92-7,89 (2H, m), 7,05 (2H, t, J = 9 Hz), 6,77 (1H, s), 5,55-5,51 (2H, m),
 4,72-4,68 (1H, m), 4,44-4,36 (1H, m), 3,80-3,72 (1H, m), 3,07-3,01 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,29 (2H, dt, J = 7, 7
 15 Hz), 1,23-1,14 (2H, m), 1,03-0,98 (2H, m);
 20 EM (FAB⁺) m/z: 497 [M+H]⁺.

(Ejemplo 3)

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

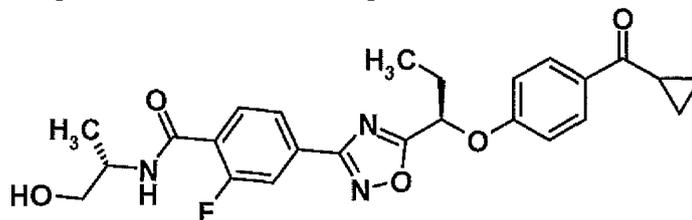
[Fórmula Química 32]

25 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (64,5 mg, 0,421 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (182 mg, 0,949 mmol) y (R)-2-amino-1-propanol (53,5 mg, 0,712 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (195 mg, 0,475 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción una vez con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y después 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 = 50:50 \rightarrow 30:70, v/v), dando el compuesto del título (152,9 mg, rendimiento: 69 %).
 30 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 8,01-7,97 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,06-7,03 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J = 12, 7 Hz), 5,52 (1H, t, J = 6 Hz), 4,38-4,31 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 2,63-2,56 (1H, m), 2,44 (1H, s a), 2,34-2,20 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,18 (2H, m), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,97 (2H, m);
 EM (FAB⁺) m/z: 468 [M+H]⁺.

(Ejemplo 4)

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

[Fórmula Química 33]

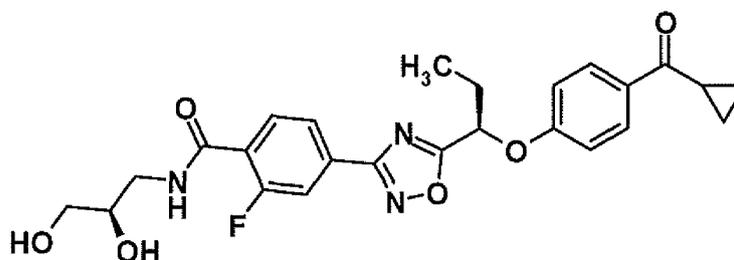
Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (250 mg, 0,609 mmol), N,N-dimetilformamida (3,0 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (112 mg, 0,731 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (140 mg, 0,731 mmol) y (S)-2-amino-1-propanol (142 μ l, 1,83 mmol), se obtuvo el compuesto del título (232 mg, rendimiento: 81 %) de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 \rightarrow 0:100, v/v).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 8,02-7,96 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 6,93-6,87 (1H, m), 5,52 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,39-4,31 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 2,62-2,56 (1H, m), 2,47 (1H, s), 2,35-2,20 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,18 (2H, m), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,97 (2H, tt, J = 8, 2 Hz);
EM (EN) m/z: 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 (Ejemplo 5)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 34]

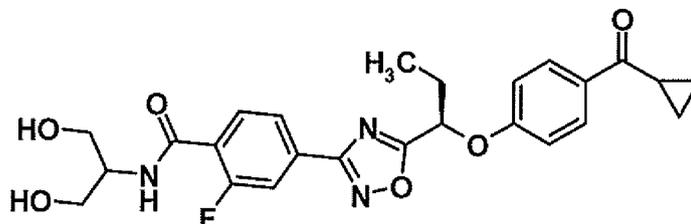
Usando una solución N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (200 mg, 0,487 mmol), N,N-dimetilformamida (1,4 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (89,6 mg, 0,585 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (112 mg, 0,585 mmol) y (R)-3-amino-1,2-propanodiol (133 mg, 1,46 mmol), el compuesto del título (203 mg, rendimiento: 86 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 \rightarrow 90:10, v/v).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

- 8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 8,03-7,98 (3H, m), 7,87 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7,28-7,16 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 5,53 (1H, t, J = 6 Hz), 3,97-3,88 (1H, m), 3,76-3,58 (4H, m), 2,95 (1H, d, J = 5 Hz), 2,81-2,72 (1H, m), 2,63-2,55 (1H, m), 2,35-2,18 (2H, m), 1,23-1,17 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,03-0,96 (2H, m);
EM (EN) m/z: 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 6)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula Química 35]

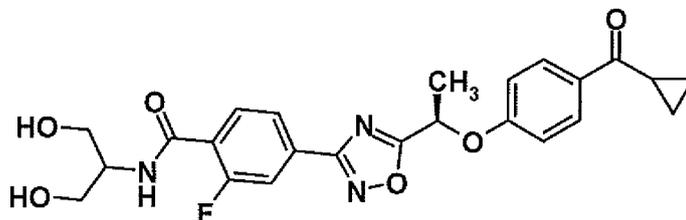
- 5 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (154 mg, 0,375 mmol), dimetilformamida (4 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (50,7 mg, 0,331 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (144 mg, 0,751 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (51,3 mg, 0,563 mmol), el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 61 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 3. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 99:1 → 90:10, v/v).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,19 (1H, t, J = 8 Hz), 8,00-7,97 (3H, m), 7,86 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 7 Hz), 5,53 (1H, t, J = 6 Hz), 4,27-4,21 (1H, m), 4,02-3,93 (4H, m), 2,62-2,56 (1H, m), 2,51 (2H, dd, J = 6,4 Hz), 2,35-2,21 (2H, m), 1,21-1,18 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,97 (2H, m);
EM (FAB⁺) m/z: 484 [M+H]⁺.

15 (Ejemplo 7)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula Química 36]

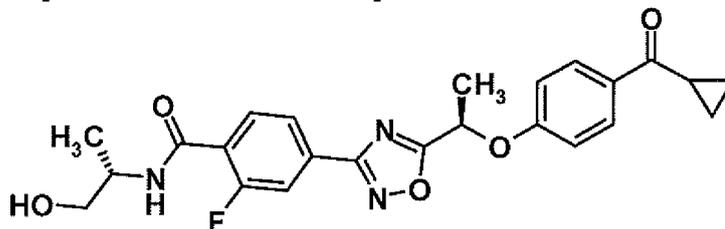
- 20 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (40,9 mg, 0,267 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (102 mg, 0,534 mmol) a una solución en dimetilformamida (1,5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (106 mg, 0,267 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-1,3-propanodiol (36,5 mg, 0,400 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico y la mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, y después 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 = 70:30 → acetato de etilo, v/v), dando el compuesto del título (69,5 mg, rendimiento: 55 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 30 8,17 (1H, t, J = 8 Hz), 7,97-7,95 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 12 Hz), 7,47-7,44 (1H, m), 7,01 (2H, t, J = 9 Hz), 5,72 (1H, c, J = 7 Hz), 4,24-4,18 (1H, m), 4,00-3,94 (2H, m), 3,94-3,87 (2H, m), 2,56 (1H, dddd, J = 8, 8, 5, 5 Hz), 2,37 (1H, m), 1,88 (3H, d, J = 7 Hz), 1,19-1,15 (2H, m), 0,99-0,94 (2H, m);
EM (FAB⁺) m/z: 470 [M+H]⁺.

(Ejemplo 8)

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

[Fórmula Química 37]

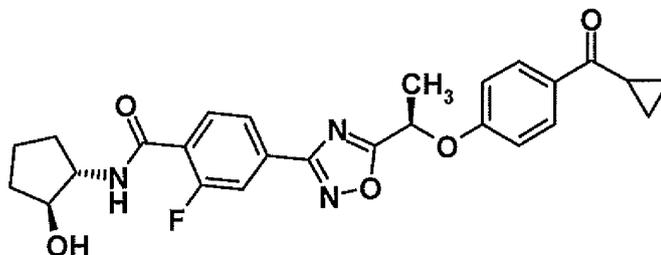
Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (110 mg, 0,277 mmol), dimetilformamida (1,5 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (42,3 mg, 0,277 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (106 mg, 0,553 mmol) y (S)-2-amino-1-propanol (32,1 μ l, 0,414 mmol), el compuesto del título (87,8 mg, rendimiento: 70 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 \rightarrow 30:70, v/v).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,21 (1H, t, J = 8 Hz), 8,03-7,99 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 12 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8 Hz), 6,95-6,89 (1H, m), 5,77 (1H, c, J = 7 Hz), 4,39-4,32 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 11, 5 Hz), 2,62 (1H, dddd, J = 8, 8, 5, 5 Hz), 1,93 (3H, d, J = 7 Hz), 1,34 (3H, d, J = 7 Hz), 1,24-1,20 (2H, m), 1,04-1,00 (2H, m); EM (FAB $^+$) m/z: 454 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 9)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

[Fórmula Química 38]

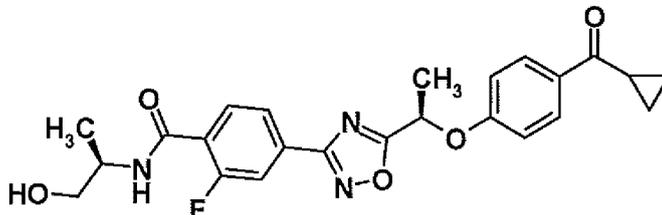
Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (164 mg, 0,414 mmol), dimetilformamida (1,5 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (63,4 mg, 0,414 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (159 mg, 0,828 mmol) y clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclopentanol (85,5 mg, 0,621 mmol), el compuesto del título (175 mg, rendimiento: 87 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 \rightarrow 30:70, v/v).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,22 (1H, t, J = 8 Hz), 8,00 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 12 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 6,93-6,86 (1H, m), 5,75 (1H, c, J = 7 Hz), 4,19 (1H, s), 4,16-4,05 (2H, m), 2,59 (1H, dddd, J = 8, 8, 4, 4 Hz), 2,32-2,23 (1H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,91 (3H, d, J = 7 Hz), 1,91-1,72 (1H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,23-1,18 (2H, m), 1,03-0,98 (2H, m); EM (FAB $^+$) m/z: 480 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 10)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)benzamida

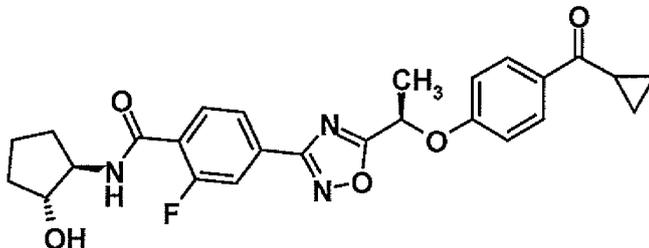
[Fórmula Química 39]

5 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (299 mg, 0,755 mmol), dimetilformamida (1,5 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (115 mg, 0,755 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (289 mg, 1,51 mmol) y (R)-2-amino-1-propanol (87,7 μ l, 1,13 mmol), el compuesto del título (262 mg, rendimiento: 77 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 \rightarrow 30:70, v/v).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

10 8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 8,02-7,97 (3H, m), 7,85 (1H, d, J = 12 Hz), 7,05 (2H, d, J = 12 Hz), 6,94-6,87 (1H, m), 5,75 (1H, c, J = 7 Hz), 4,38-4,31 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 2,60 (1H, dddd, J = 8, 8, 4, 4 Hz), 1,91 (3H, d, J = 7 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,18 (2H, m), 1,02-0,98 (2H, m);
EM (FAB $^+$) m/z: 454 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 11)

15 4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)benzamida

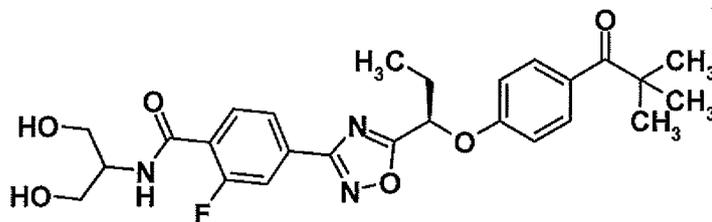
[Fórmula Química 40]

20 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (74,0 mg, 0,187 mmol), dimetilformamida (1 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (28,6 mg, 0,187 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (71,6 mg, 0,373 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol (38,5 mg, 0,280 mmol), el compuesto del título (67,8 mg, rendimiento: 76 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 \rightarrow 30:70, v/v).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

25 8,22 (1H, t, J = 8 Hz), 8,00 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 12 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 6,93-6,86 (1H, m), 5,75 (1H, c, J = 7 Hz), 4,19 (1H, s), 4,16-4,05 (1H, m), 2,59 (1H, dddd, J = 8, 8, 4, 4 Hz), 2,32-2,23 (1H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,91 (3H, d, J = 7 Hz), 1,91-1,72 (1H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,23-1,18 (2H, m), 1,03-0,98 (2H, m);
EM (FAB $^+$) m/z: 480 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 12)

4-(5-((1R)-1-[4-(2,2-Dimetilpropanoil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula Química 41]

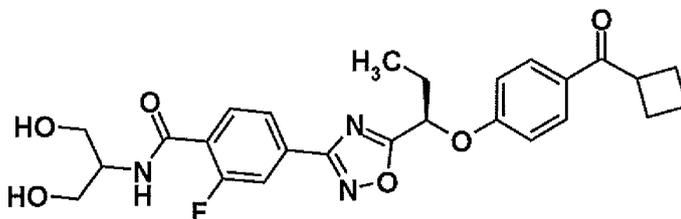
- 5 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (200 mg, 0,487 mmol), dimetilformamida (5 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (63,4 mg, 0,414 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (180,0 mg, 0,939 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (53,5 mg, 0,587 mmol), el compuesto del título (192 mg, rendimiento: 82 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 3. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 → 30:70, v/v).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,18 (1H, t, J = 8 Hz), 7,98-7,97 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 12 Hz), 7,81-7,77 (2H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,43-7,42 (1H, m), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 5,48 (1H, t, J = 7 Hz), 4,24 (1H, s), 4,00 (2H, dd, J = 11, 4 Hz), 3,93 (2H, dd, J = 11, 4 Hz), 1,34 (9H, s), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz);
EM (FAB⁺) m/z: 500 [M+H]⁺.

15 (Ejemplo 13)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclobutilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula Química 42]

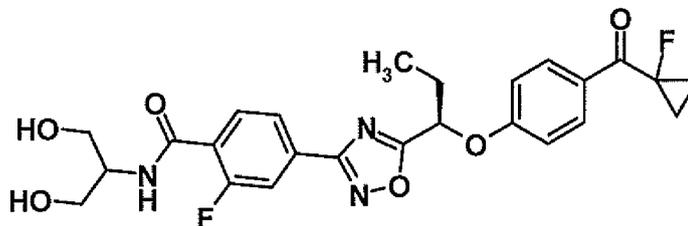
- 20 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (106 mg, 0,251 mmol), dimetilformamida (1,2 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (38,4 mg, 0,251 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (96,2 mg, 0,502 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (34,3 mg, 0,376 mmol), el compuesto del título (92,3 mg, rendimiento: 74 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 → acetato de etilo, v/v).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 25 8,18 (1H, t, J = 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8 Hz), 7,86-7,83 (3H, m), 7,52-7,46 (1H, m), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 5,48 (1H, t, J = 6 Hz), 4,26-4,21 (1H, m), 4,01-3,87 (4H, m), 2,45-2,19 (6H, m), 2,10-2,05 (1H, m), 1,91-1,83 (1H, m), 1,12 (3H, t, J = 8 Hz);
EM (FAB⁺) m/z: 498 [M+H]⁺.

(Ejemplo 14)

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

[Fórmula Química 43]

5 Usando un solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 (67,0 mg, 0,156 mmol), N,N-dimetilformamida (1,0 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (28,7 mg, 0,188 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (36,0 mg, 0,188 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (57,0 mg, 0,626 mmol), el compuesto del título (61,6 mg, rendimiento: 79 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 90:10, v/v).

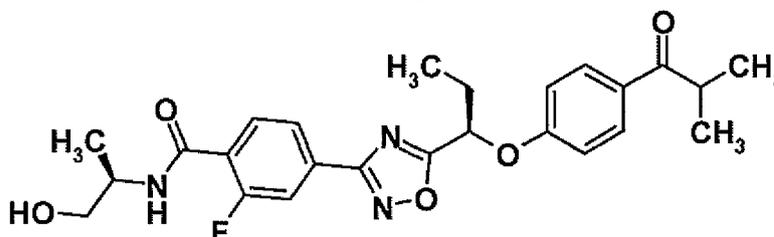
10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,21 (1H, t, J = 8 Hz), 8,04 (2H, dd, J = 9, 2 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,54-7,47 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,28-4,21 (1H, m), 4,04-3,90 (4H, m), 2,40 (2H, dd, J = 6, 4 Hz), 2,36-2,20 (2H, m), 1,56-1,50 (2H, m), 1,49-1,39 (1H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz);

15 EM (EN) m/z: 502 [M+H]⁺.

(Ejemplo 15)

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

[Fórmula Química 44]

20 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 (100 mg, 0,242 mmol), N,N-dimetilformamida (1,2 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (44,6 mg, 0,291 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (55,8 mg, 0,291 mmol) y (R)-2-amino-1-propanol (56,3 μl, 0,727 mmol), el compuesto del título (101 mg, rendimiento: 89 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 → 0:100, v/v).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

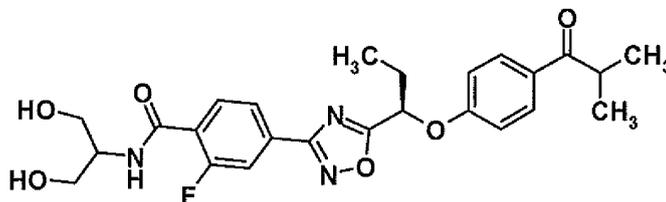
25 8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,95-6,85 (1H, m), 5,51 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,38-4,29 (1H, m), 3,84-3,77 (1H, m), 3,72-3,65 (1H, m), 3,53-3,43 (1H, m), 2,44 (1H, dd, J = 6, 5 Hz), 2,36-2,18 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,18 (6H, dd, J = 7, 2 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz);

EM (EN) m/z: 470 [M+H]⁺.

30

(Ejemplo 16)

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

[Fórmula Química 45]

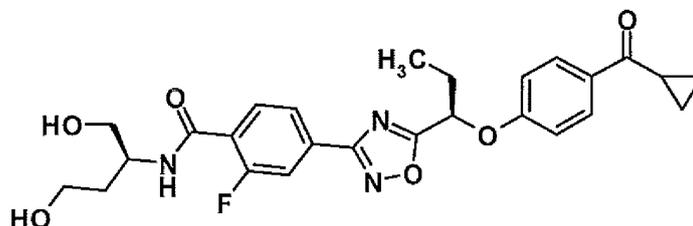
5 Usando una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 (118 mg, 0,286 mmol), N,N-dimetilformamida (1,4 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (52,6 mg, 0,343 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (65,8 mg, 0,343 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (78, 2 mg, 0,858 mmol), el compuesto del título (121 mg, rendimiento: 87 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, la purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 90:10, v/v).

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7,54-7,46 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 5,51 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,28-4,19 (1H, m), 4,04-3,87 (4H, m), 3,53-3,43 (1H, m), 2,50 (2H, s), 2,36-2,18 (2H, m), 1,18 (6H, dd, J = 7, 2 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz);
EM (EN) m/z: 486 [M+H]⁺.

15 (Ejemplo 17)

4-(5-[(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]benzamida

[Fórmula Química 46]

20 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (44,8 mg, 0,292 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56,1 mg, 0,292 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (1,2 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (100 mg, 0,244 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de (2S)-2-amino-1,4-butanodiol (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2086-2090) (76,8 mg, 0,731 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó adicionalmente a
25 la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera, y después 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 (diclorometano:metanol = 100:0 → 90:10, v/v), dando el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 83 %).

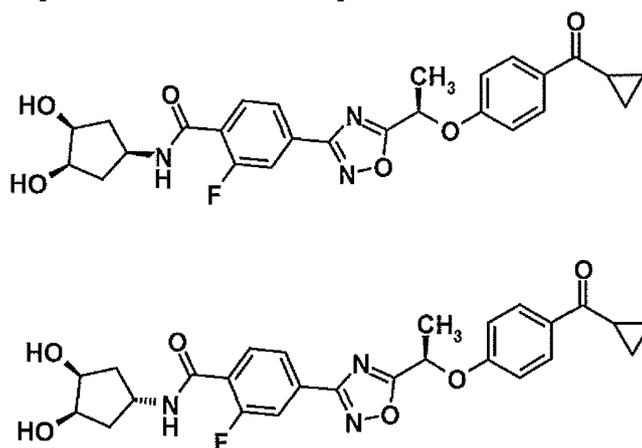
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 8,19 (1H, t, J = 8 Hz), 8,01-7,96 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,43-7,36 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,43 (1H, s), 3,91-3,66 (4H, m), 3,20-3,13 (1H, m), 2,65-2,56 (2H, m), 2,36-2,19 (2H, m), 2,02-1,93 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,22-1,17 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,97 (2H, m).
EM (FAB⁺) m/z: 498 [M+H]⁺.

(Ejemplo 18)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1r,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y

5 4-(5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1s,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 47]

Se añadieron óxido de N-metilmorfolina (84,3 mg, 698 μmol) y tetraóxido de osmio (solución de terc-butanol al 2,5% en peso, 219 μl, 17,5 μmol) a una solución en terc-butanol/tetrahidrofurano/agua (2:2:1, v/v) (5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 (161 mg, 349 μmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de ácido tiosulfúrico, y la mezcla se sometió a extracción tres veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después 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 = 50:50 → 0:100, v/v), dando una mezcla de los compuestos del título (78,4 mg, rendimiento: 45 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

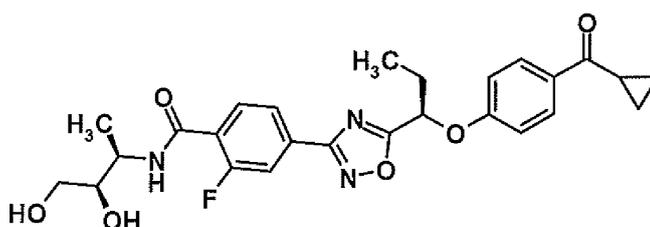
8,19 (1H, t, J = 8 Hz), 8,05-7,92 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 13 Hz), 7,55-7,45 (1H, m), 7,05 (2H, d, J = 8 Hz), 6,77-6,70 (1H, m), 5,75 (1H, c, J = 7 Hz), 4,77-4,67 (2/3H, m), 4,48-4,38 (1/3H, m), 4,35-4,27 (2/3H, m), 4,16-4,09 (1/3H, m), 2,89 (1/3H, d, J = 4 Hz), 2,63-2,57 (1H, m), 2,33 (8/3H, m), 1,95-1,85 (5H, m), 1,22-1,19 (2H, m), 0,98-1,04 (2H, m);

20 EM (FAB⁺) m/z: 496 [M+H]⁺.

Cuando la mezcla diastereomérica anterior se separa, cada diastereómero puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica pertinente, por ejemplo, sometiendo la mezcla anterior a cromatografía en columna quiral.

(Ejemplo 19)

25 4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 48]

30 Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (130 mg, 0,851 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (163 mg, 0,851 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (291 mg, 0,709 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30

minutos. Posteriormente, se añadió trietilamina (297 μ l, 2,13 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 (350 mg) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadió la mezcla de reacción preparada previamente y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera y después 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 (diclorometano:acetato de etilo = 50:50 \rightarrow 0:100, v/v), dando el compuesto del título (293 g, rendimiento: 83 %).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,19 (1H, t, J = 8 Hz), 8,02-7,97 (3H, m), 7,87 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 6,92-6,86 (1H, m), 5,53 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,28-4,19 (1H, m), 3,74-3,64 (2H, m), 3,53-3,46 (1H, m), 3,15 (1H, dd, J = 9, 5 Hz), 2,78 (1H, d, J = 8 Hz), 2,63-2,57 (1H, m), 2,35-2,19 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,18 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,98 (2H, m).

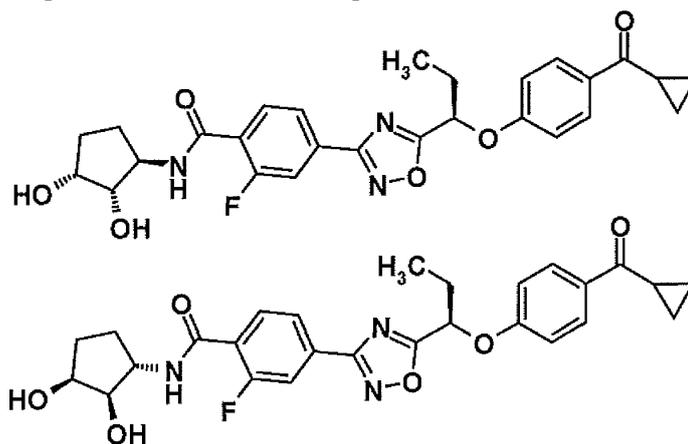
EM (FAB $^+$) m/z: 498 [M+H] $^+$.

(Ejemplo 20)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((1R,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclopentil)-2-fluorobenzamida, y

4-(5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-((1S,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclopentil)-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 49]



Se le añadió trietilamina (0,340 ml, 2,44 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (250 mg, 0,609 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (234 mg, 1,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (93,3 mg, 0,609 mmol) y clorhidrato de (1RS,2SR,3RS)-3-aminociclopentano-1,2-diol (J. Org. Chem. 2009, 74, 6735-6748,) (140 mg, 0,914 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 71 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo), dando una mezcla de los compuestos del título (134 mg, rendimiento: 43 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8,22 (1H, t, J = 8 Hz), 8,02-7,98 (3H, m), 7,88 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7,06-7,02 (2H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 5,55-5,51 (1H, m), 4,39-4,31 (1H, m), 4,20-4,18 (1H, m), 3,96-3,93 (1H, m), 2,63-2,56 (1H, m), 2,51-2,42 (1H, m), 2,35-2,21 (2H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,96-1,88 (1H, m), 1,62-1,53 (1H, m), 1,22-1,18 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,98 (2H, m);

EM (IEN $^+$) m/z: 510 [M+H] $^+$.

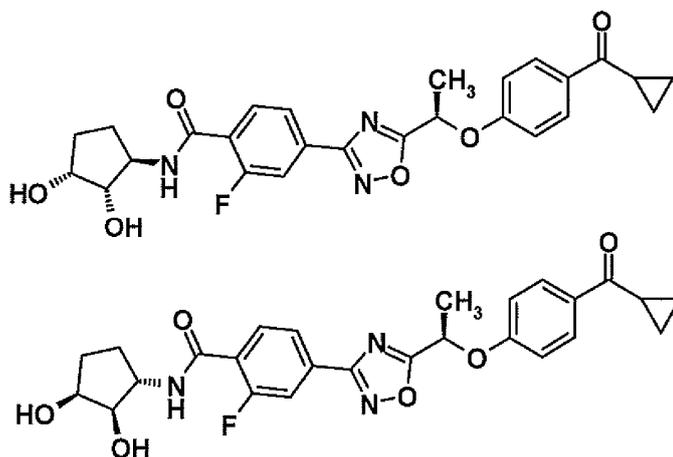
Cuando la mezcla diastereomérica anterior se separa, cada diastereómero puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica pertinente, por ejemplo, sometiendo la mezcla anterior a cromatografía en columna quiral.

(Ejemplo 21)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y

5 4-(5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1S,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 50]



Se añadió trietilamina (0,633 ml, 4,54 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (6,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (300 mg, 0,757 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (290 mg, 1,51 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (116 mg, 0,757 mmol) y clorhidrato de (1RS,2SR,3RS)-3-aminociclopentano-1,2-diol (J. Org. Chem. 2009, 74, 6735-6748,) (174 mg, 1,14 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 19 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo), dando una mezcla de los compuestos del título (132 mg, rendimiento: 35 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,22 (1H, t, J = 8 Hz), 8,02-7,99 (3H, m), 7,88 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7,07-7,03 (2H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 5,76 (1H, c, J = 7 Hz), 4,39-4,31 (1H, m), 4,20-4,18 (1H, m), 3,96-3,93 (1H, m), 2,63-2,57 (1H, m), 2,52-2,42 (1H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,96-1,88 (1H, m), 1,92 (3H, d, J = 7 Hz), 1,62-1,53 (1H, m), 1,22-1,19 (2H, m), 1,03-0,98 (2H, m); EM (IEN⁺) m/z: 496 [M+H]⁺.

Cuando la mezcla diastereomérica anterior se separa, cada diastereómero puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica pertinente, por ejemplo, sometiendo la mezcla anterior a cromatografía en columna quiral.

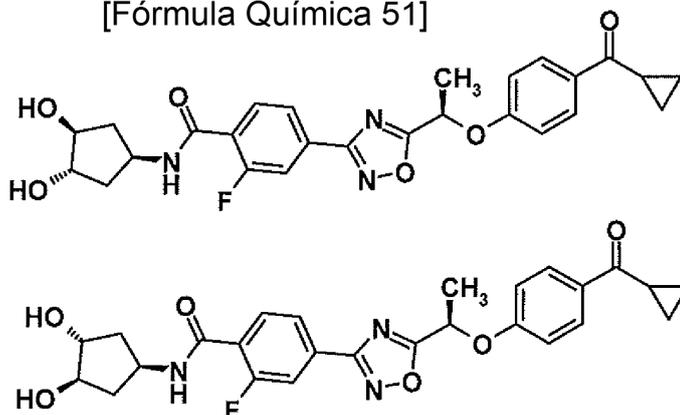
25

(Ejemplo 22)

4-(5-[(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y

5 4-(5-[(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(3R,4R)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 51]



Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (128 mg, 834 μ mol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (240 mg, 1,25 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (330 mg, 834 μ mol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió (1R,2R)-4-amino-3-ciclopentano-1,2-diol (J. Med. Chem. 1992, 35, 2191-2195.) (115 mg, 1,00 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y una solución acuosa al 10 % de cloruro sódico, y después 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 = 50:50 \rightarrow 0:1,00, v/v), dando una mezcla de los compuestos del título (218 mg, rendimiento: 53 %).

RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

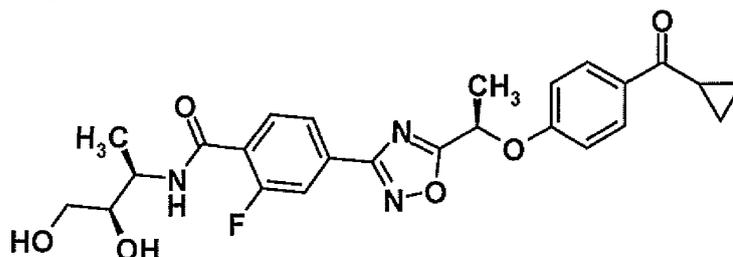
8,18 (1H, t, J = 8 Hz), 8,02-7,95 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 12 Hz), 7,33-7,26 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 5,75 (1H, c, J = 7 Hz), 4,69-4,59 (1H, m), 4,29 (1H, s a), 4,16 (1H, s a), 3,04 (1H, d, J = 5 Hz), 2,63-2,51 (2H, m), 2,29 (1H, dt, J = 14, 6 Hz), 2,14 (1H, ddd, J = 14, 8, 2 Hz), 1,91 (3H, d, J = 7 Hz), 1,84-1,77 (1H, m), 1,74 (1H, d, J = 2 Hz), 1,22-1,16 (2H, m), 1,04-0,98 (2H, m); EM (FAB⁺) m/z: 496 [M+H]⁺.

Cuando la mezcla diastereomérica anterior se separa, cada diastereómero puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica pertinente, por ejemplo, sometiendo la mezcla anterior a cromatografía en columna quiral.

(Ejemplo 23)

4-(5-[(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 52]



Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (139 mg, 0,908 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (174 mg, 0,908 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (300 mg, 0,757 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió trietilamina (316 μ l, 2,27 mmol) una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml)

del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 (354 mg) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se añadió la mezcla de reacción preparada previamente y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico y salmuera, y después 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 (diclorometano:acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v), dando el compuesto del título (335 mg, rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

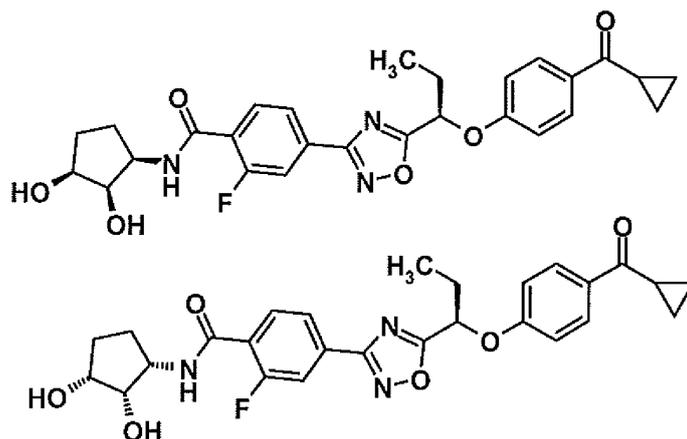
10 8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 8,01 (2H, d, J = 9 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 6,93-6,86 (1H, m), 5,76 (1H, c, J = 7 Hz), 4,28-4,19 (1H, m), 3,74-3,64 (2H, m), 3,51-3,45 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 8, 5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 8, 4 Hz), 2,63-2,58 (1H, m), 1,92 (3H, d, J = 7 Hz), 1,41 (3H, d, J = 6 Hz), 1,23-1,18 (2H, m), 1,03-0,98 (2H, m).
EM (FAB⁺) m/z: 484 [M+H]⁺.

15 **(Ejemplo de Producción 1)**

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y

4-(5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1S,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 53]



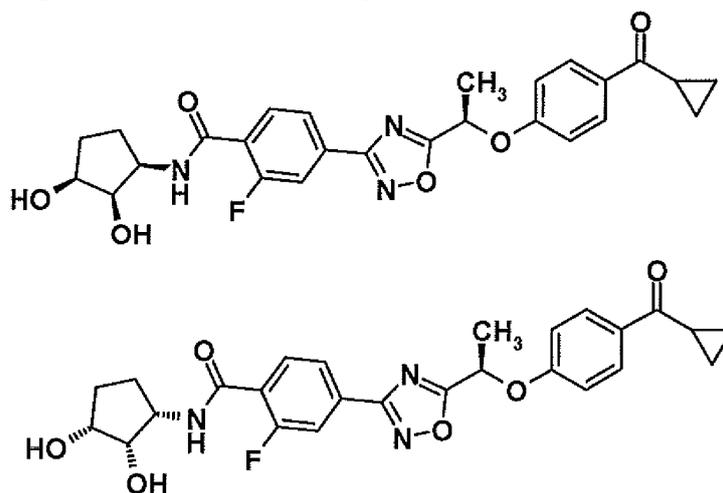
20 Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8, y clorhidrato de (1RS,2SR,3SR)-3-aminociclopentano-1,2-diol (J. Org. Chem. 2009, 74, 6735-6748,), puede obtenerse una mezcla de los compuestos del título de la misma manera que en el Ejemplo 20.

25 Cuando la mezcla diastereomérica anterior se separa, cada diastereómero puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica pertinente, por ejemplo, sometiendo la mezcla anterior a cromatografía en columna quiral

(Ejemplo de Producción 2)

4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y

5 4-(5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1S,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula Química 54]

Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, y clorhidrato de (1RS,2SR,3SR)-3-aminociclopentano-1,2-diol (J. Org. Chem. 2009, 74, 6735-6748,), puede obtenerse una mezcla de los compuestos del título de la misma manera que en el Ejemplo 21.

10 Cuando la mezcla diastereomérica anterior se separa, cada diastereómero puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica pertinente, por ejemplo, sometiendo la mezcla anterior a cromatografía en columna quiral.

(Ejemplo de Formulación)

15 Se mezclan 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 con un mezclador y después la mezcla se prepara en forma de comprimidos con una máquina de formación de comprimidos. Así, se obtienen comprimidos.

(Ejemplo de ensayo 1) ETGo (ensayo de tolerancia a glucosa oral) en ratón

20 Se produjo una preparación de dosificación (1 mg/ml de cada compuesto) por suspensión en una solución de metilcelulosa al 0,5 % p/v y después se molió en un mortero de ágata. Se adquirieron ratones macho C57/BL6J (Charles River Laboratories Japón, Inc.) de 6 a 8 semanas de vida, y después se usaron hasta las 9 a 13 semanas de vida. Se sometió a los ratones a ayuno desde las 17:00 a las 18:00 horas un día antes del día del ensayo, y el ensayo comenzó después de 16 a 17 horas de ayuno. Se usaron cinco ratones por cada grupo. Antes de dosificar un compuesto, se extrajo sangre de la vena caudal. A continuación, se administró, por vía oral, una suspensión del compuesto a una dosificación de 10 mg/kg. La solución de metilcelulosa al 0,5 % p/v se administró a un grupo de control negativo. Veinticinco minutos después de dosificar el compuesto, se extrajo sangre de la vena caudal, y a continuación, treinta minutos después de dosificar el compuesto, la solución de glucosa se administró por vía oral, al 30 % p/v a un volumen de 10 ml/kg. Se extrajo sangre de la vena caudal 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa. Cada una de las muestras de sangre se centrifugó para obtener el plasma, y se midió el nivel de glucosa plasmática (mg/dl) con un analizador de glucosa (Glucolader GXT, A&T Corp.). El ABC de la glucosa plasmática (mg/dl · min) en cada ratón se calculó usando los valores de glucosa plasmática 5 minutos antes y 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa. La media aritmética del valor del ABC se calculó para cada grupo y el porcentaje de descenso del ABC de la glucosa plasmática (%) comparado con el grupo control negativo se calculó como un índice de la eficacia.

35 Como resultado, los compuestos de los Ejemplos 3 a 6, 8 a 19, 21, y 22, mostraron un porcentaje de descenso del ABC de la glucosa plasmática (%) del 5 % al 20 % y los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 7, 20, y 23, mostraron más del 20 % de porcentaje de descenso del ABC de la glucosa en plasma.

(Ejemplo de ensayo 2) ETGo en rata y medición de la concentración del compuesto en plasma.

5 Se puede hacer una preparación de dosificación (de 1 a 10 mg/ml de cada compuesto) mediante suspensión en una solución de metilcelulosa al 0,5 % p/v. Para evaluar la dependencia de la dosis, la suspensión de compuesto se diluye con una solución de metilcelulosa al 0,5 % p/v de forma gradual. Pueden usarse ratas macho Zucker obesas (Charles River Laboratories Japón, Inc.) de 10 a 18 semanas de vida. Dos días antes del ETGo, se miden los pesos corporales, los niveles de glucosa plasmática y de insulina en plasma, y basándose en estos parámetros, las ratas se asignan del mismo modo a cada grupo (n=de 5 a 8). Se somete a las ratas a ayuno desde las 15:00 aproximadamente, un día antes del día del ETGo. El día del ETGo, la preparación de dosificación se administra por vía oral a las ratas a un volumen de 1 a 5 ml/kg, y 30 minutos después de la dosificación, se administra por vía oral la solución de glucosa del 25 al 50 % p/v a un volumen de 4 ml/kg. Se extrae la sangre de la vena caudal antes de dosificar el compuesto, 5 minutos antes de la administración de glucosa, y 30, 60, 120, y 180 minutos después de la administración de glucosa. La sangre obtenida se centrifuga para separar el plasma, y se mide el nivel de glucosa plasmática con un analizador de glucosa (Glucolader GXT, A&T Corp.). Después de administrar la glucosa, en cada rata, se calcula el ABC de la glucosa plasmática. El porcentaje (%) de descenso del ABC de la glucosa plasmática comparado con el grupo al que se le administró el vehículo puede expresarse como la eficacia del compuesto.

10 La muestra de plasma obtenida por el procedimiento anteriormente descrito puede usarse para medir la concentración en plasma del compuesto de ensayo. Para cuantificar la concentración en plasma del compuesto de ensayo, la sangre se extrae después de 4 a 8 horas de la administración, e incluso 24 horas después de la administración. El plasma se somete a eliminación de las proteínas, y para cuantificar la concentración en plasma del compuesto de ensayo puede aplicarse a un analizador de cromatografía líquida/espectrometría de masas.

(Ejemplo de ensayo 3) Evaluación del efecto protector en células β pancreáticas

El efecto protector del compuesto de ensayo sobre las células β pancreáticas puede confirmarse haciendo referencia al procedimiento descrito por Junko Ogawa, y col., Life Sciences, Vol. 65, N° 12, págs. 1287-1296 (1999).

Aplicabilidad industrial

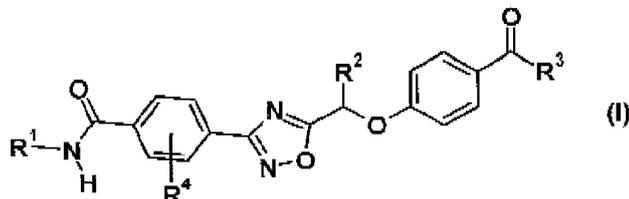
25 El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es capaz de tratar y/o prevenir la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debida a otros factores, tolerancia alterada a glucosa, enfermedades asociadas a la diabetes, complicaciones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

30

REIVINDICACIONES

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

[Fórmula Química 1]



5 en la que R¹ representa un grupo hidroxi alquilo C1-C6 o un grupo hidroxi cicloalquilo C3-C6, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el subgrupo de sustituyentes α, el subgrupo de sustituyentes α es un grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo carbamoilo, R² representa un grupo metilo o un grupo etilo, R³ representa un grupo alquilo C1-C6 o un grupo cicloalquilo C3-C6, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
10 R⁴ representa un átomo de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa un grupo hidroxi alquilo C1-C3 o un grupo hidroxi cicloalquilo C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el subgrupo de sustituyentes α.

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo hidroxisopropilo, o un grupo hidroxiciclopentilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el subgrupo de sustituyentes α.

20 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo cicloalquilo C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ representa un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de halógeno.

25 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ representa un átomo de flúor.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

30 4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxi]propil)-2-fluorobenzamida;
N-[(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-4-(5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzamida;
4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;
35 4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;
4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2R)-2,3-dihidroxi]propil)-2-fluorobenzamida;
4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida;
40 4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida;
4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;
45 4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida;
4-((5-((1R)-1-[9-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;
4-((5-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-

- hidroxiciclopentil]benzamida;
 4-((5-((1R)-1-[4-(2,2-dimetilpropanoil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida;
 4-((5-((1R)-1-[4-(ciclobutilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida;
 5 2-fluoro-4-{5-[(1R)-1-{4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]fenoxi}propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida;
 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-{5-[(1R)-1-(4-isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida; y
 2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-{5-[(1R)-1-(isobutirilfenoxi)propil]-1,2,9-oxadiazol-3-il}benzamida.
- 10 8. Una composición farmacéutica que comprende, como un principio activo, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 u obesidad.
- 15 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en la protección de las células β o del páncreas.
11. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica.
12. El uso según la reivindicación 11, en el que la composición farmacéutica es para el tratamiento de la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 u obesidad.
- 20 13. El uso según la reivindicación 11, en el que la composición farmacéutica es para la protección de las células β o el páncreas.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 u obesidad.
- 25 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la protección de las células β o del páncreas.