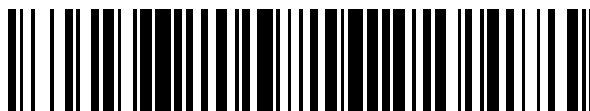


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 145**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2011 E 11729318 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2590956**

54 Título: **Derivados de 5-(bifenil-4-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazolilo como ligandos en los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P)**

30 Prioridad:

09.07.2010 US 362746 P
08.07.2010 EP 10168833

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2016

73 Titular/es:

MERCK SERONO S.A. (100.0%)
Centre Industriel
1267 Coinsins, CH

72 Inventor/es:

BOMBRUN, AGNES;
QUATTROPANI, ANNA;
GONZALEZ, JEROME;
DORBAIS, JEROME;
KNIGHT, CHRIS y
BAKER-GLENN, CHARLES

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 586 145 T3

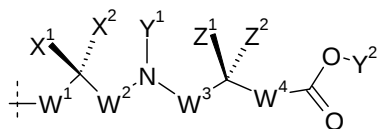
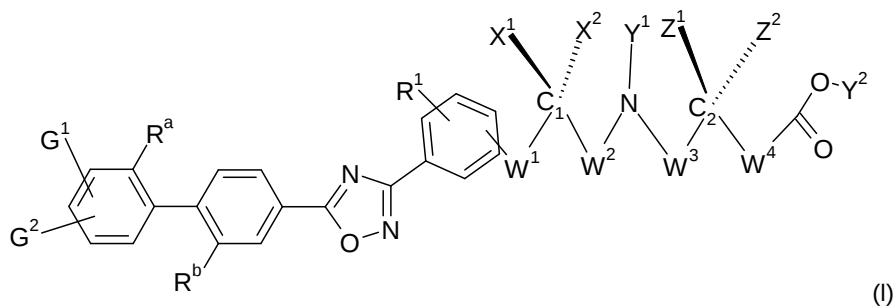
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 5-(bifenil-4-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazolilo como ligandos en los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P)

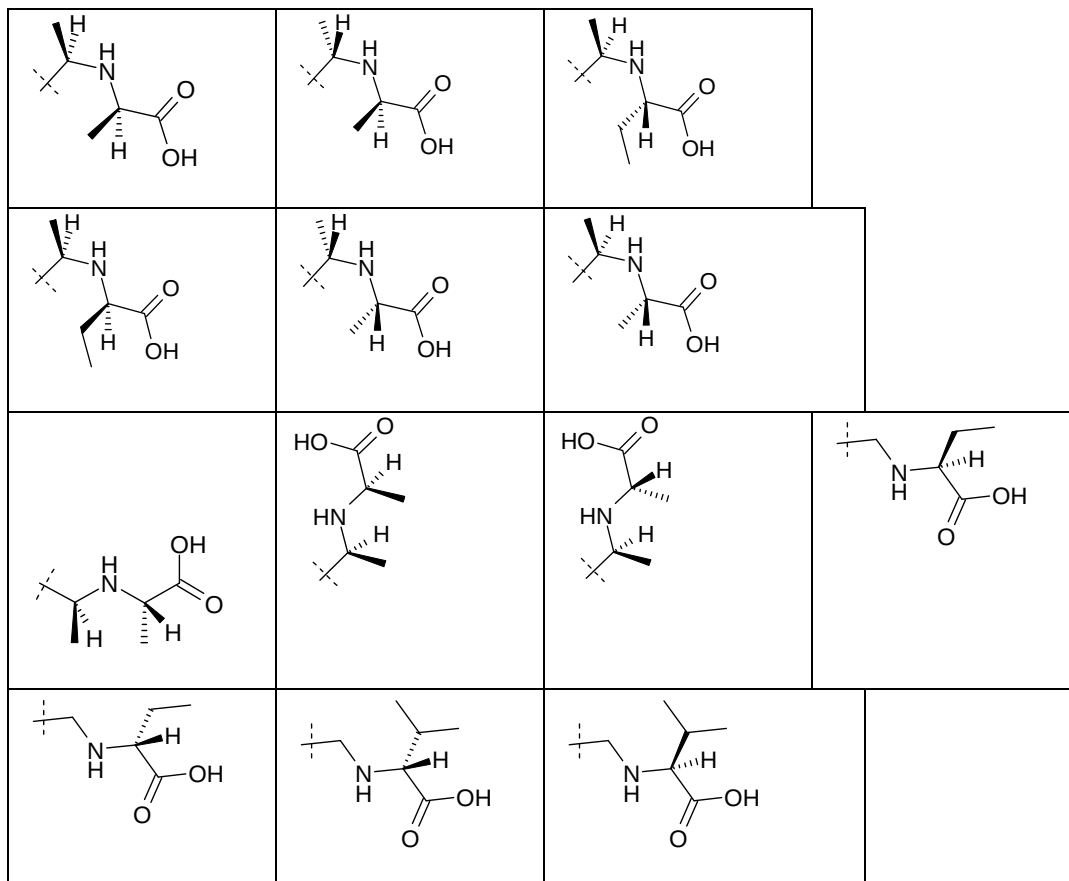
La presente invención se refiere a oxadiazoles quirales, su uso como medicamentos y oxadiazoles quirales para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.

5 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



donde el grupo

indica uno de los siguientes grupos:



R^a Hal, CH₃, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃,

R^b indica Hal, un alquilo lineal o ramificado con de 1 a 3 átomos de carbono, donde de 1 a 3 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, -OCH₃, -OCH₂CH₃,

G¹, G² independientemente entre sí indican H, Hal, A,

- 5 A indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, donde de 1 a 3 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OCH₃, OH,

y solvatos, tautómeros, sales, enantiómeros y diastereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En otra realización, ninguno de C₁ o C₂ es quiral. En otras palabras, X¹ y X² son idénticos y Z¹ y Z² son idénticos.

- 10 En otra realización, al menos uno de C₁ y C₂ es un centro quiral. X¹ y X² y/o Z¹ y Z² no son idénticos.

En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como un diastereoisómero, donde C₁ es (R) y C₂ es (R), o donde C₁ es (S) y C₂ es (S), o sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como un diastereoisómero, donde C₁ es (S) y C₂ es (R), o donde C₁ es (R) y C₂ es (S), o sus mezclas en todas las proporciones.

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como el enantiómero IA donde C₁ es (S) y C₂ es (R).

- 20 En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como el enantiómero IB donde C₁ es (R) y C₂ es (S).

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como el enantiómero IC donde C₁ es (S) y C₂ es (S).

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) como el enantiómero ID donde C₁ es (R) y C₂ es (R).

- 25 En el caso de que solo uno de C₁ y C₂ sea un centro quiral, la presente invención puede proporcionar compuestos de fórmula (I) como un enantiómero donde el centro quiral en C₁ o C₂ es (S). Alternativamente, la presente invención puede proporcionar compuestos de fórmula (I) como un enantiómero donde el centro quiral en C₁ o C₂ es (R). Los compuestos de fórmula (I) donde uno de C₁ y C₂ es quiral también pueden obtenerse como una mezcla de enantiómeros en todas las proporciones, incluida la mezcla de racematos donde la proporción es 50/50. Cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene como un compuesto ópticamente activo, la proporción entre un enantiómero y el otro es mayor de aproximadamente 60/40, preferiblemente mayor de aproximadamente 80/20, más preferiblemente mayor de aproximadamente 90/10, más preferiblemente mayor de aproximadamente 95/5, incluso más preferiblemente mayor de 98/2.

- 35 En otra realización, el enantiómero IA de los compuestos de fórmula (I) donde C₁ es (S) y C₂ es (R) puede estar mezclado en cualquier proporción con el enantiómero IB del compuesto de fórmula (I) donde C₁ es (R) y C₂ es (S). Cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene como un racemato, ambos enantiómeros IA e IB están mezclados en cantidades iguales. Cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene como un compuesto ópticamente activo, la proporción entre el enantiómero IA y el enantiómero IB es mayor de aproximadamente 60/40, preferiblemente mayor de aproximadamente 80/20, más preferiblemente mayor de aproximadamente 90/10, más preferiblemente mayor de aproximadamente 95/5, incluso más preferiblemente mayor de 98/2.

- 40 En otra realización, el enantiómero IC de los compuestos de fórmula (I) donde C₁ es (S) y C₂ es (S) puede estar mezclado en cualquier proporción con el enantiómero ID del compuesto de fórmula (I) donde C₁ es (R) y C₂ es (R). Cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene como un compuesto ópticamente activo, la proporción entre el enantiómero IC y el enantiómero ID es mayor de aproximadamente 60/40, preferiblemente mayor de aproximadamente 80/20, más preferiblemente mayor de aproximadamente 90/10, más preferiblemente mayor de aproximadamente 95/5, incluso más preferiblemente mayor de 98/2.

En una realización preferida la proporción entre un enantiómero y el otro es mayor de 98/2.

En una realización específica, los compuestos de fórmula (I) son un enantiómero donde:

- a) X^1 , X^2 y Z^1 son H y Z^2 es A,
- b) X^1 , X^2 y Z^2 son H y Z^1 es A,
- c) Z^1 , Z^2 y X^2 son H y X^1 es A, o
- 5 d) Z^1 , Z^2 y X^1 son H y X^2 es A,

solo o combinado en todas las proporciones con uno o más de los otros.

En una realización específica, el compuesto de fórmula (I) es un diastereoisómero donde:

- a) X^1 y Z^1 son H, X^2 y Z^2 son A y/o X^2 y Z^2 son H, X^1 y Z^1 son A, o
- b) X^1 y Z^2 son H, X^2 y Z^1 son A y/o X^2 y Z^1 son H, X^1 y Z^2 son A,

- 10 solos o combinados en todas las proporciones.

Una mezcla enantioméricamente enriquecida indica un compuesto de fórmula (I) o fórmula relacionada que tiene un exceso enantiomérico según se determina mediante métodos bien conocidos por un experto en la materia, del 10 % o más, preferiblemente del 50 % o más, y más preferiblemente más del 95 %. Más preferiblemente una mezcla enantioméricamente enriquecida indica un compuesto de fórmula (I) o fórmulas relacionadas que tiene un exceso enantiomérico de más del 98 %.

15

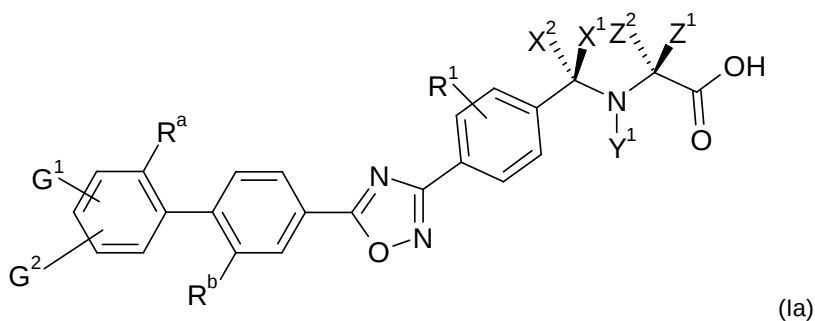
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde al menos 1 o 2 de W^1 , W^2 , W^3 y W^4 es un enlace sencillo.

En otra realización, W^1 , W^2 , W^3 y W^4 indican todos un enlace sencillo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde Z^1 y Z^2 pueden formar con C_2 un anillo de 3-8 átomos.

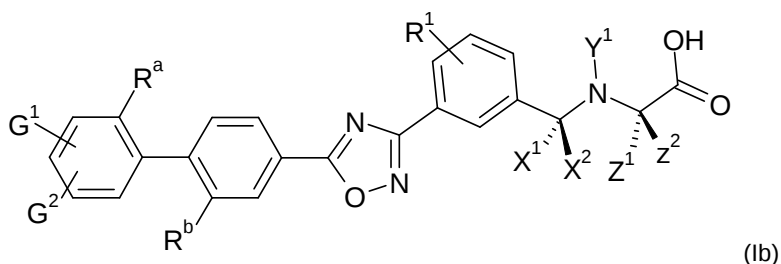
20

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia)



Donde G^1 , G^2 , R^a , R^b , R^1 , X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 e Y^1 se definen como anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ib)



25

Donde G^1 , R^a , R^b , R^1 , X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 e Y^1 se definen como anteriormente.

En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) donde R^b es CF_3 o CH_2OCH_3 y R^a es CF_3 o CH_3 , preferiblemente, R^b es CF_3 y R^a es CH_3 .

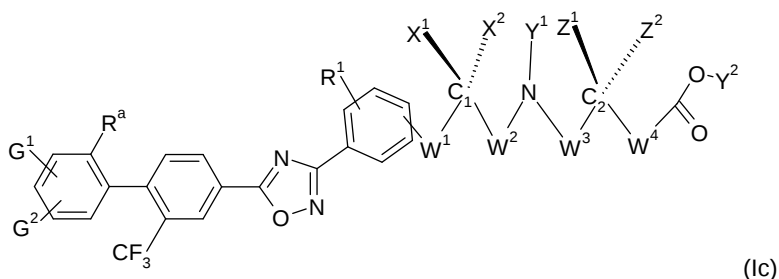
5 En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) donde R^b es $-CF_3$ o $-CH_2OCH_3$ y R^a es $-CF_3$ o $-CH_3$, preferiblemente, R^b es $-CF_3$ y R^a es $-CH_3$.

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) donde R^b es $-CF_3$ o $-CH_2OCH_3$ y R^a es $-CF_3$ o $-CH_3$, preferiblemente, R^b es $-CF_3$ y R^a es $-CH_3$.

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o (Ia) donde R^b es $-CF_3$ o $-CH_2OCH_3$ y R^a es $-CF_3$ o $-CH_3$, preferiblemente, R^b es $-CF_3$ y R^a es $-CH_3$, e Y^2 es H.

10 En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) donde uno de R^a y R^b es $-CF_3$.

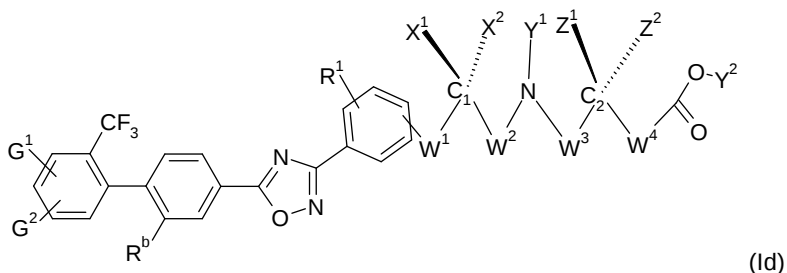
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ic)



donde R^1 , R^a , G^1 , G^2 , W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Y^1 e Y^2 son como se definió anteriormente

15 y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Id)



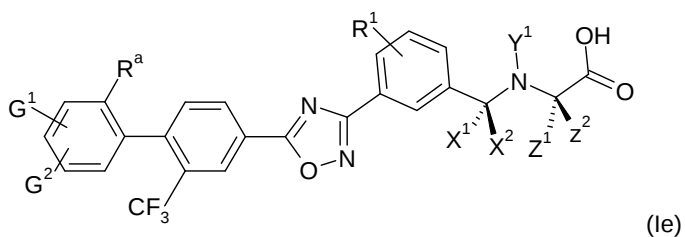
Donde R^1 , R^b , G^1 , G^2 , W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Y^1 e Y^2 son como se definió anteriormente.

20 En otra realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) donde R^b es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, F, Br, Cl, o $-CF_3$, preferiblemente F, $-CH_3$ o $-CF_3$,

G_1 , G_2 independientemente entre sí indican H, Hal, o $-CH_3$, preferiblemente H.

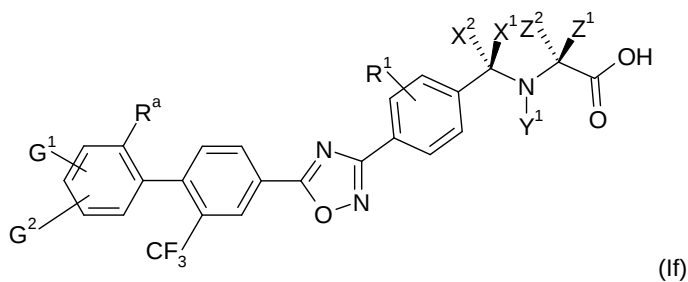
Y donde R^b , W , R^1 , W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Y^1 e Y^2 son como se definió anteriormente.

En una realización más preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ie):



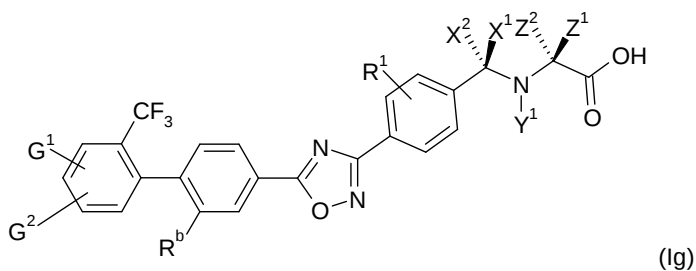
Donde R^a, G¹, G², X¹, X², Z¹, Z², Y¹ son como se definió anteriormente.

En una realización más preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (If):



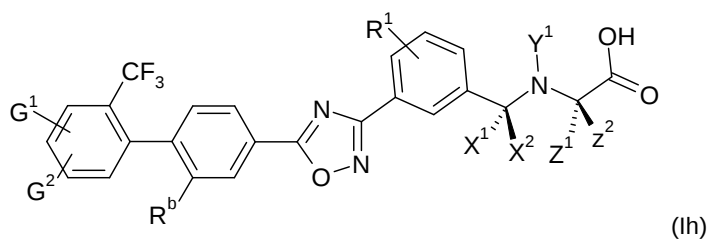
5 Donde R^a, G¹, G², X¹, X², Z¹, Z², Y¹ son como se definió anteriormente.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ig):



Donde R¹, R^b, G¹, G², X¹, X², Z¹, Z², Y¹ son como se definió anteriormente.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ih):

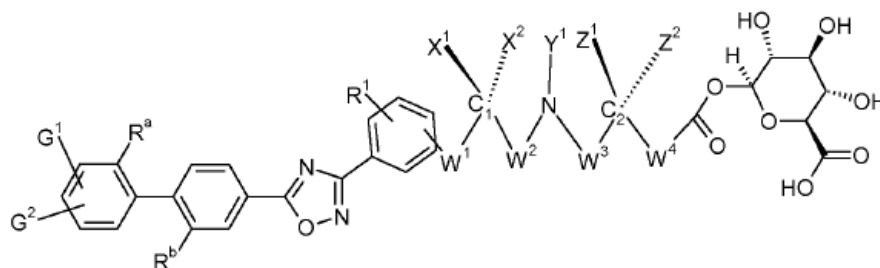


10

Donde R¹, R^b, G¹, G², X¹, X², Z¹, Z², Y¹ son como se definió anteriormente.

En otra realización específica, la presente invención proporciona compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ig) o (Ih), donde R^b es -CH₂OCH₃.

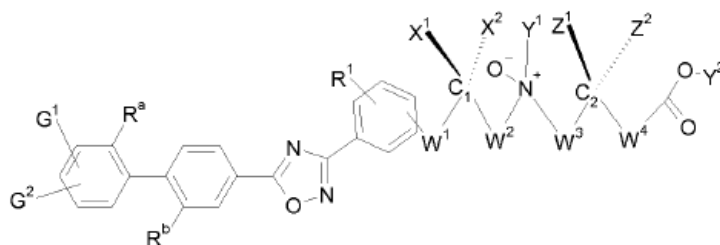
15 Los compuestos de fórmula (I) donde Y¹ y/o Y² son glucurónido pueden ser, por ejemplo, compuestos de fórmula (Ik):



(Ih)

Donde G^1 , G^2 , R^a , R^b , R^1 , W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Z^1 y Z^2 son como se definió anteriormente.

Las formas oxidadas de los compuestos de fórmula (I) que pueden ser, por ejemplo, compuestos de fórmula (IO):



(IO)

Donde G^1 , G^2 , R^a , R^b , R^1 , W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 y Z^2 son como se definió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) y formulas relacionadas se unen preferiblemente a receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P). S1P es un metabolito esfingolípido bioactivo secretado por las células hematopoyéticas y almacenado y liberado por plaquetas activadas. Actúa como agonista de una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han identificado cinco receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅, conocidos también como genes de diferenciación endotelial, que son Edg1, Edg5, Edg3, Edg6 y Edg8, respectivamente) que presentan una amplia distribución celular y tisular y están bien conservados en humanos y en especies de roedores.

S1P participa en diversas funciones celulares, como la supervivencia, la proliferación y las respuestas inmunológicas. Los compuestos de la presente invención actúan preferiblemente como agonistas del receptor S1P₁/Edg1 y, por consiguiente, tienen actividades inmunodepresoras a través de la modulación del tráfico de leucocitos, secuestro de linfocitos en tejidos linfoides secundarios e interferencia con las interacciones célula-célula necesarias para conseguir una respuesta inmunitaria eficaz. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a métodos de tratamiento o prevención.

FTY720 o fingolimod, un agonista no selectivo de S1P₁, ejerce una actividad inmunodepresora y muestra efectos terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante. Ya se han publicado numerosos artículos sobre este compuesto: Cyster JG Annu Rev Immunol 23:127-59, 2005, Rosen H Nat Rev Immunol 5:560-570, 2005, Rosen H Trends Immunol 28:102-107, 2007, Yopp AC Clin Transplant 20:788-795, 2006, Kappos L N Engl J Med 355:1124-1140, 2006, Massberg S N Engl J Med 355:1088-1089, 2006.

Los agentes inmunodepresores son además útiles en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis biliar, uveítis y otros trastornos como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, dermatitis atópica y asma. También son útiles como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias.

En la solicitud de patente WO2006/131336 se describen derivados de oxadiazoles que contienen un anillo bifénilo. Se conocen otros derivados de oxadiazol que contienen un grupo fenilo sustituido con un grupo cicloalquilo de Bioorg Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3679-3683.

Otros derivados de oxadiazol se describen en la solicitud de patente EP07117921.2 y en las solicitudes de patente WO2009/043889 y US2008/0200535 se describen derivados de oxadiazol que son agonistas del receptor S1P₁.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de S1P₁ con propiedades farmacológicas y/o de otro tipo mejoradas.

La presente invención utiliza compuestos de fórmula (I) y derivados, sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que están implicadas la inhibición, activación, regulación y/o modulación de la señal de transducción del receptor S1P₁. De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S1P₁/Edg1, que tiene selectividad por el receptor S1P₃/Edg3 en especial. Un agonista selectivo del receptor S1P₁/Edg1 tiene ventajas sobre las actuales terapias y amplía el rango terapéutico de los secuestradores de linfocitos, permitiendo una mejor tolerabilidad con dosis superiores y mejorando, por tanto, la eficacia.

La invención además se refiere a la fabricación de un medicamento para la mejora de la función vascular, ya sea en monoterapia o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

La presente invención también se refiere a un conjunto o kit compuesto de envases independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o fórmulas relacionadas y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

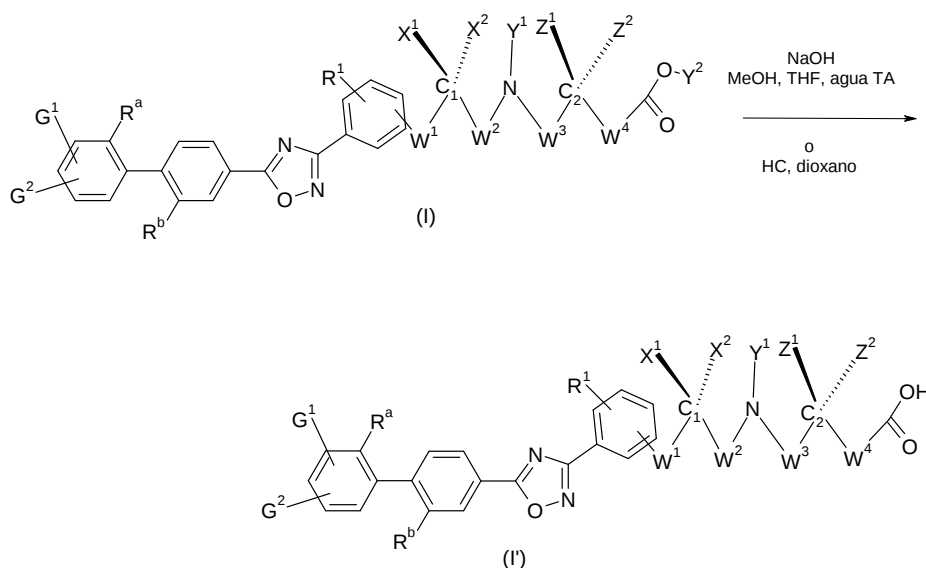
ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), μ M (micromolar) min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, BOC (terc-butoxi-carbonilo), CBZ (carbobenzoxi), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), Fmoc (fluoroenilmetiloxycarbonilo), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MD Autoprep (Autoprep dirigida a masa), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter metil terc-butílico), Mtr. (4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo), MW (microondas), NBS (N-bromosuccinimida), NaHCO₃ (bicarbonato sódico), NaBH₄ (borohidruro sódico), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), POA (fenoxiacetato), Py (piridina), PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), tR (tiempo de retención), SFC (cromatografía líquida supercrítica), SPE (extracción en fase sólida), T3P (anhídrido propilfosfónico), TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

En general, los compuestos oxadiazol quirales según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles. Si estas materias primas no están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales. En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula, siendo apreciados estos factores por los expertos en la materia. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en este documento en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. Las condiciones de reacción mostradas en los esquemas siguientes, como las temperaturas, solventes o correctivos, se proporcionan sólo como ejemplos y no son restrictivos. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

Dependiendo de la naturaleza de R^1 , R^a , R^b , G^1 , G^2 , W^1 - W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 y Z^2 , pueden seleccionarse estrategias de síntesis diferentes para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes R^1 , R^a , R^b , G^1 , G^2 , W^1 - W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 y Z^2 , son como se definió anteriormente en la descripción a no ser que se mencione lo contrario.

- 5 Generalmente, los compuestos de fórmula (I'), donde R^1 , R^a , R^b , G^1 , G^2 , W^1 - W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Z^1 y Z^2 se definen como anteriormente e Y^2 es H, pueden prepararse mediante hidrólisis de los derivados éster de fórmula (I), donde Y^2 es como se define anteriormente y más preferiblemente Y^2 es un grupo metilo o terc-butilo, usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, como hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF; metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, o
- 10 usando un ácido, por ejemplo HCl o TFA, en un solvente adecuado como dioxano, DCM, a una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante varias horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 1).

Esquema 1



- 15 Cuando se obtienen derivados éster de fórmula (I) como mezclas de enantiómeros, pueden separarse mediante una columna de HPLC quiral, como pero sin limitaciones los procedimientos descritos a continuación en los ejemplos.

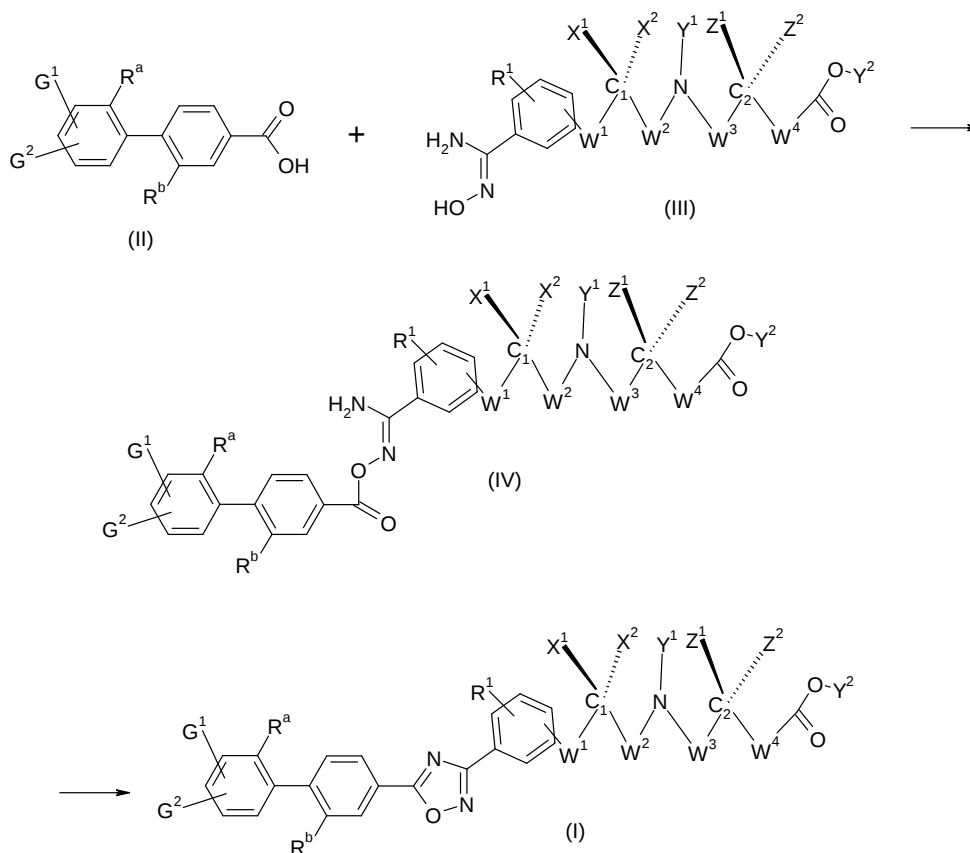
El método para preparar los derivados éster de fórmula (I) seleccionados a continuación:

- 20 2-[(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo,
- N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(Difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo,
- N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo,
- N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo,
- 25 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
- N-[(1R)-1-(4-{5-[2-Metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo,
- N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(Difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
- N-[(1R)-1-(4-{5-[2-Metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,

- N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 (2S)-2-[[[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]amino}butanoato de etilo,
 (2R)-2-[[[(1R)-1-(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]amino}butanoato de etilo,
 N-(3-Fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)leucinato de terc-butilo,
 5 N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilvalinato de terc-butilo,
 N-Metil-N-[1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-[1-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo,
 N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalaninato de terc-butilo,
 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo,
 10 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo,
 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo,
 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo,
 N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 15 N-[1-(4-{5-[2-Metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-Metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo,
 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-Metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo,
 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-Metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo,
 N-Metil-N-[1-(3-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alaninato,
 20 N-Metil-N-[1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alaninato,
 N-Metil-N-[1-(3-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N,2-dimetilalaninato de terc-butilo,
 N-[1-(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-Metil-N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 25 N-Metil-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-Metil-N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-Metil-N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-[1-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilalaninato de metilo,
 N-[1-(3-{5-[2-Metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 30 N-Metil-N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alaninato de metilo,
 N-Metil-N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,

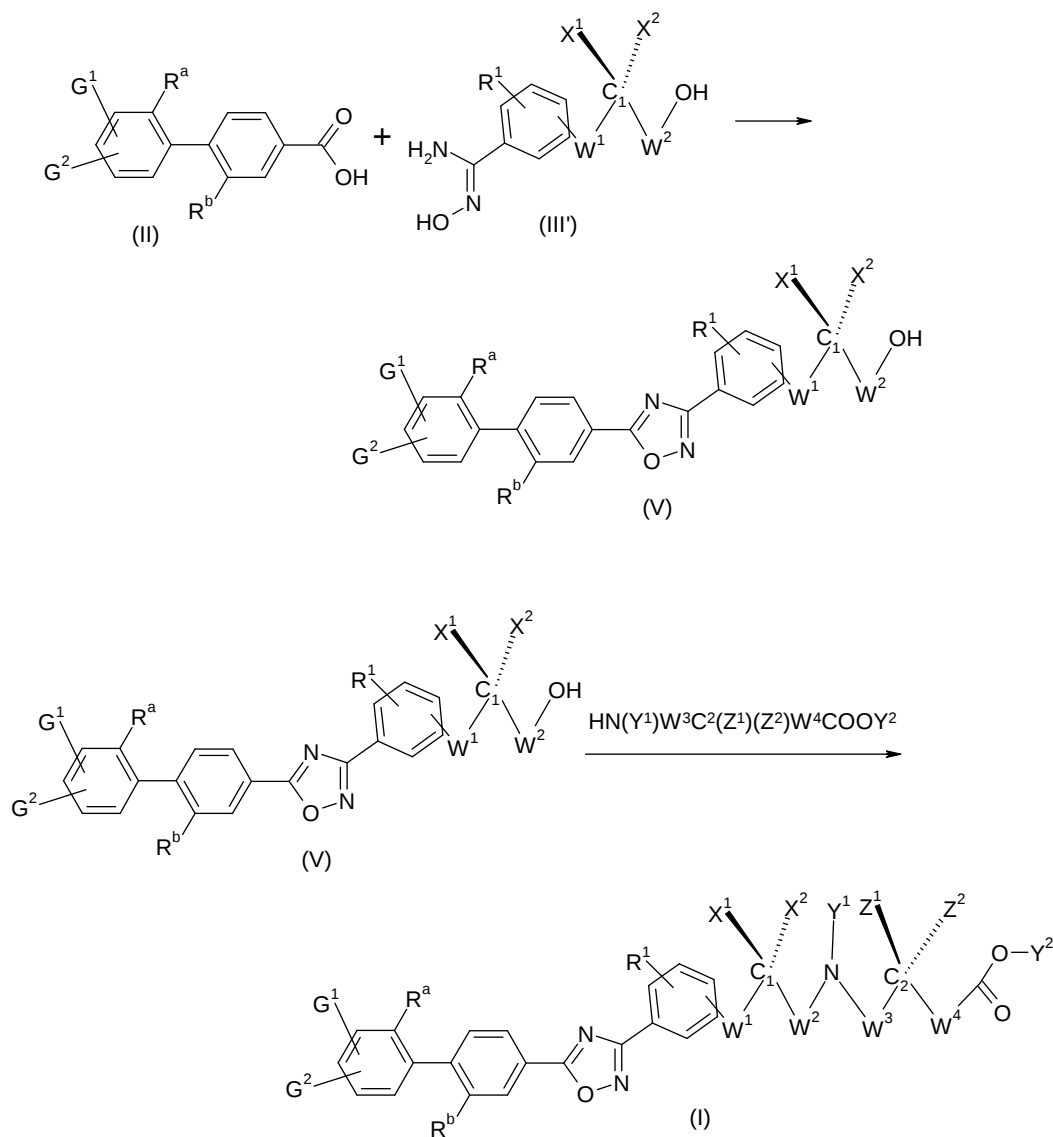
- 2-[(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]butanoato de terc-butilo,
 N-[1-(3-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N,2-dimetilalaninato de terc-butilo,
 N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilalaninato de terc-butilo,
 5 O-(terc-Butil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilserinato de terc-butilo,
 N-(3-Fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalaninato de terc-butilo,
 N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)valinato de terc-butilo,
 N-(2-Fluoro-4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalaninato de terc-butilo,
 10 N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalaninato de terc-butilo,
 N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilalaninato de terc-butilo,
 N-[2-Metoxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo,
 N-[2-Hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo,
 3-metil-2-(4-{5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenetilamino)butanoato de (2S)-terc-butilo,
 15 N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo
 N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo
 N-[2-hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de terc-butilo
 N-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de terc-butilo
 20 se describe más en particular en los ejemplos.
- Según una vía de síntesis preferida, los compuestos de fórmula (I), donde R^1 , R^a , R^b , G^1 , G^2 , W^1 - W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 y Z^2 son como se define anteriormente, se pueden obtener en un protocolo de dos etapas como se describe en el esquema 2. La primera etapa consiste en la conjugación de un ácido carboxílico de fórmula (II), donde R^a , R^b , G^1 y G^2 son como se define anteriormente, con una amidoxima de fórmula (III), donde R^1 , W^1 - W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 y Z^2 son como se define anteriormente. Los protocolos generales para dicha conjugación se ofrecen a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Pueden usarse agentes de conjugación convencionales, como HATU, EDC o clorformato de isobutilo en presencia o no de una base como DIEA, TEA o NMM en un solvente adecuado como DMF, ACN, THF o iPrOAc a una temperatura que se eleva de aproximadamente 0 °C a TA, preferiblemente a 0 °C durante un tiempo de 30 minutos a varias horas. Alternativamente, puede conjugarse un derivado ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo) con la amidoxima (III), usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de una base como piridina o DIEA en un solvente adecuado como tolueno, DMC, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 0 °C a TA, preferiblemente a TA, durante algunos horas. El segundo paso consiste en la ciclación y deshidratación de las amidoximas sustituidas en O (IV) a la forma oxadiazol (I). Las condiciones se proporcionan a continuación en los ejemplos, usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar oxadiazoles, como termólisis a una temperatura que se eleva de 80 °C a aproximadamente 120 °C, típicamente 90 °C, durante un tiempo comprendido entre 12 y 72 horas, preferiblemente durante 15 horas, en un solvente o mezcla de solventes adecuados, como tolueno, piridina, ACN, THF, DMF o iPrOAc en presencia o no de una base como DIEA, TEA o NMM.

Esquema 2



Alternativamente, los derivados alcohol de fórmula (V) se pueden convertir en los correspondientes derivados amina de fórmula (I), como se describe en el esquema 3. La funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (V) se puede transformar primero en un grupo saliente, como un cloruro o un sulfonato, usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia. Como ejemplo, los derivados alcohol de fórmula (V) pueden reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base como, pero sin limitaciones, una amina terciaria (p. ej., TEA o DIEA), en un solvente adecuado como DCM, a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante varias horas. El compuesto resultante puede hacerse reaccionar entonces con una amina adecuada de fórmula $HN(Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$, obteniéndose el compuesto de fórmula (I). Alternativamente, los derivados alcohol de fórmula (V) se pueden oxidar en el aldehído correspondiente, usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como, pero sin limitaciones, las condiciones de oxidación de Swern, o el uso de MnO_2 como agente oxidante de alcoholes bencílicos. La aminación reductora del aldehído resultante con una amina adecuada de fórmula $HN(Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$, en presencia de un agente reductor como, pero sin limitaciones, cianoborohidruro sódico, permite obtener compuestos de fórmula (I).

Esquema 3



5 Se pueden preparar derivados alcohol de fórmula (V) partiendo de un ácido carboxílico de fórmula (II), donde R^a , R^b , G^1 y G^2 son como se define anteriormente, con una amidoxima de fórmula (III'), donde R^1 , W^1 , W^2 , X^1 y X^2 son como se define anteriormente.

Cuando se obtienen derivados alcohol de fórmula (V) como mezcla de enantiómeros, se pueden separar mediante una columna de HPLC quiral como, pero sin limitaciones, los métodos descritos más adelante en los ejemplos.

El método para preparar los derivados alcohol de fórmula (V) seleccionados a continuación:

- 10 1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanol,
 (4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol,
 (4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol,
 (3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol,

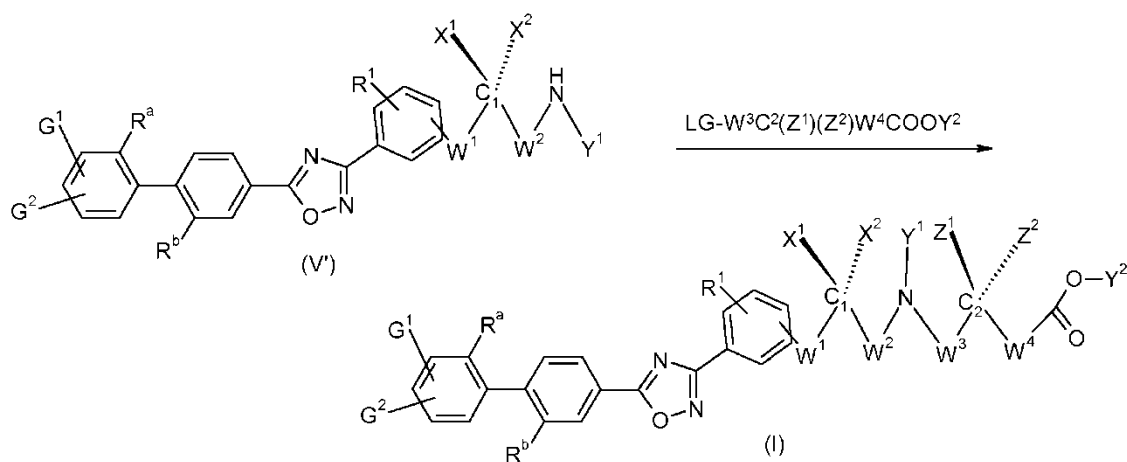
(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol,

(3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol,

se describe más en particular en los ejemplos.

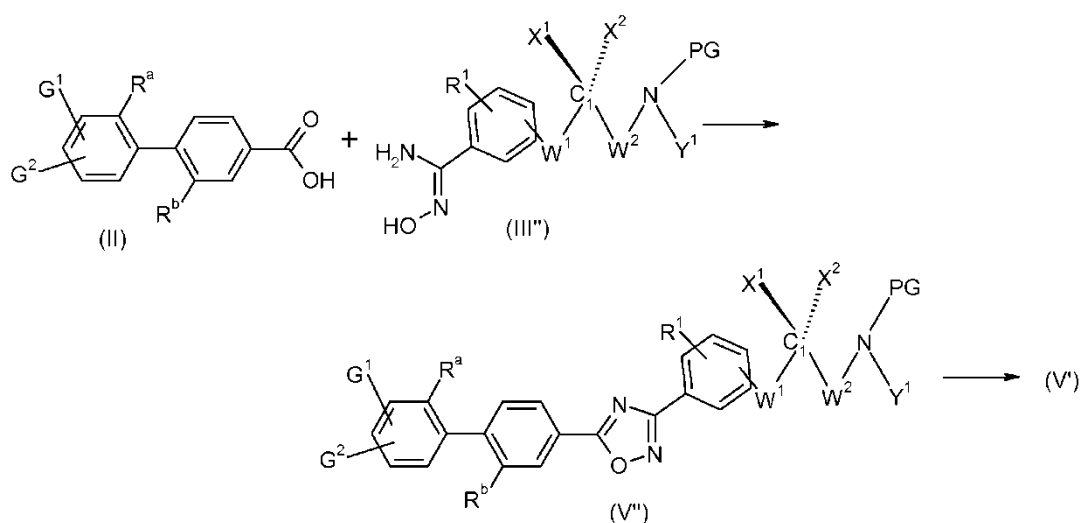
- 5 Alternativamente, los derivados amina de fórmula (V') pueden convertirse en los correspondientes derivados amina de fórmula (I), como se describe en el esquema 3a. La amina de fórmula (V') puede reaccionar con un electrófilo adecuado de fórmula $\text{LG}-(\text{Y}^1)\text{W}^3\text{C}^2(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)\text{W}^4\text{COOY}^2$, donde LG es un grupo saliente. Los grupos salientes preferibles son halógenos como, pero sin limitaciones, Br. Dicha reacción permite obtener el compuesto de fórmula (I).

Esquema 3a



- 10 Se pueden preparar derivados amina de fórmula (V') partiendo de un ácido carboxílico de fórmula (II), donde $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{G}^1$ y G^2 son como se define anteriormente, con una amidoxima adecuada de fórmula (III''), donde $\text{R}^1, \text{W}^1, \text{W}^2, \text{X}^1$ y X^2 son como se define anteriormente, y PG es un grupo protector como, pero sin limitaciones, boc, como se representa en el esquema 3b. El derivado amina resultante de fórmula (V'') se puede transformar en un derivado amina de fórmula (V') con una etapa de desprotección.
- 15

Esquema 3b



Cuando se obtienen derivados de fórmula (V') o (V'') como mezcla de enantiómeros, se pueden separar mediante una columna de HPLC quiral como, pero sin limitaciones, los métodos descritos más adelante en los ejemplos.

- 20 El método para preparar los derivados amina de fórmula (V') seleccionados a continuación:

(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina
N-metil-1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanamina

se describe más en particular en los ejemplos.

El método para preparar los derivados de fórmula (V'') seleccionados a continuación:

- 5 [(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]carbamato de terc-butilo
metil(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)carbamato de terc-butilo

se describe más en particular en los ejemplos.

El método para preparar la amidoxima de fórmula (III''), seleccionada a continuación:

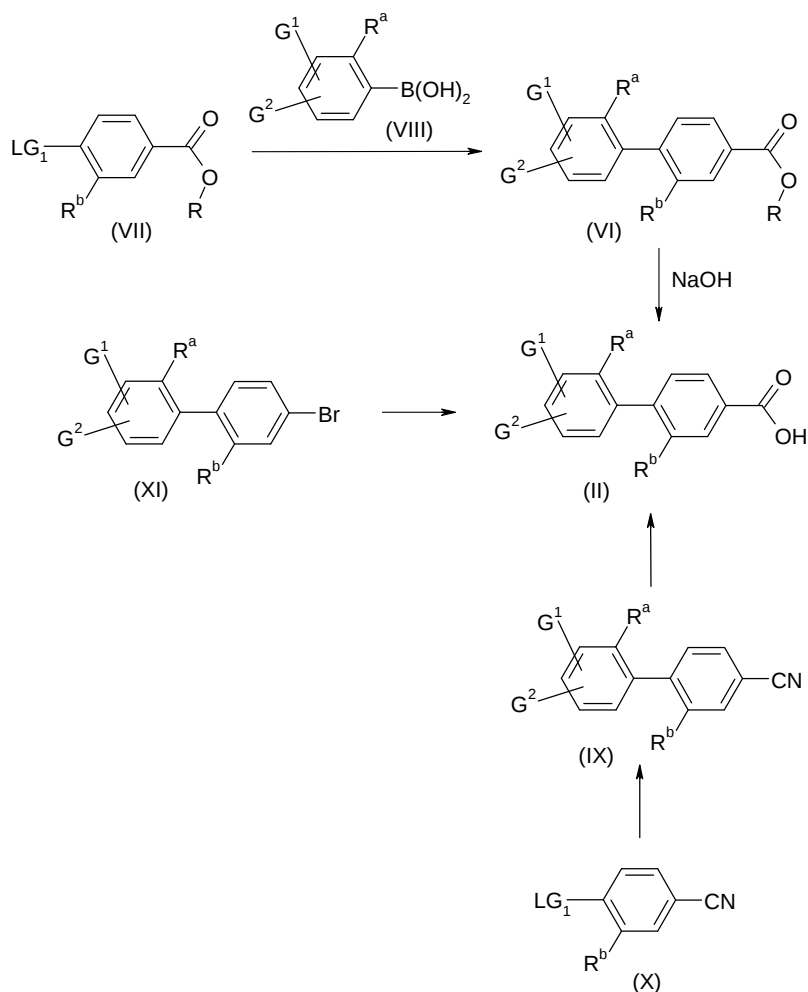
((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)carbamato de terc-butilo

- 10 {3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}metilcarbamato de terc-butilo

se describe más en particular en los ejemplos.

- Los compuestos de fórmula (II), en donde Ra, Rb, G1 y G2 son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales, como se describe a continuación en este documento en los ejemplo, usando condiciones y procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia (esquema 4). En una primera etapa de síntesis, se pueden obtener compuestos de fórmula (II), donde R^a, R^b, G¹ y G² son como se define anteriormente, mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales, seguido de hidrólisis del éster (VI) resultante. Más en particular, pueden obtenerse mediante reacción de conjugación de Suzuki-Miyura entre un benzoato de alquilo (VII), donde LG₁ puede ser preferiblemente Br, I o un éster de sulfonato como triflato y un ácido o éster borónico de fórmula (VIII) (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Takahiro I. y Toshiaki M., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3573-3577). En un procedimiento típico, se calientan benzoato de alquilo (VII) y ácido bórico (VIII) en un solvente adecuado, como una mezcla de tolueno y agua, en presencia de una base, como K₂CO₃, y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio, como Pd(PPh₃)₄, con la posible adición de un ligando fosfina, como PPh₃. El éster (VI) resultante puede hidrolizarse usando un hidróxido metálico, como NaOH, en un solvente adecuado, como MeOH, EtOH, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a 60 °C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante varias horas.

Esquema 4



- 5 En una segunda vía de síntesis, se pueden obtener compuestos de fórmula (II), donde R^a , R^b , G^1 y G^2 son como se define anteriormente, mediante una reacción de acoplamiento, seguido de hidrólisis del nitrilo (IX) resultante. El benzonitrilo de fórmula (IX) resultante puede ser hidrolizado en el ácido carboxílico correspondiente (II) mediante el tratamiento con una solución acuosa de hidróxido metálico, como $NaOH$, en un solvente adecuado, como $MeOH$ o $EtOH$, a una temperatura que se eleva de TA a reflujo, preferiblemente a reflujo, durante varias horas, por ejemplo de 1 a 24 horas.
- 10 En una tercera vía de síntesis, según el esquema 4, los compuestos de fórmulas (II), donde R^a , R^b , G^1 y G^2 son como se define anteriormente, se pueden preparar a partir de bromuro de arilo de fórmula (XI) en un proceso de dos etapas. La primera etapa es un intercambio halógeno-metal con un alquilo litiado, como $nBuLi$ o $tBuLi$, en un solvente adecuado, como Et_2O , a baja temperatura, preferiblemente a $-78^\circ C$. La segunda etapa es la extinción del derivado organolitiado mediante la adición de CO_2 como gas o en estado sólido, como electrófilo.
- 15 Cuando se obtienen compuestos de fórmula (II) como mezcla de enantiómeros, se pueden separar mediante una columna de HPLC quiral como, pero sin limitaciones, los métodos descritos más adelante en los ejemplos.

El método para preparar los compuestos de fórmula (II) seleccionados a continuación:

ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico,

ácido 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxílico,

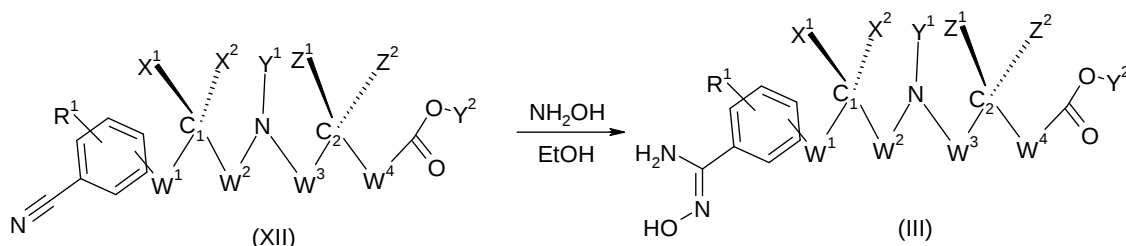
20 ácido 2-(metoximetil)-2'-metil bifenil-4-carboxílico,

ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico,

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (III), donde R^1 , W^1 - W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 y Z^2 son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse según el esquema 5 mediante la adición de hidroxilamina acuosa o clorhidrato de hidroxilamina al correspondiente benzonitrilo sustituido de fórmula (XII) en un solvente adecuado, como EtOH, en presencia o no de una base, como TEA, a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 80 °C, preferiblemente a TA, durante varias horas.

Esquema 5



- 10 Cuando se obtienen compuestos de fórmula (III) como mezcla de enantiómeros, se pueden separar mediante una columna de HPLC quiral como, pero sin limitaciones, los métodos descritos más adelante en los ejemplos.

El método para preparar los compuestos de fórmula (III) seleccionados a continuación:

2-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil](metil)amino]butanoato de terc-butilo,

N-((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-D-alaninato de metilo,

- 15 N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo,

N-((1S)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo,

N-((1R)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo,

N-((1S)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)-D-alaninato de metilo,

N-((1S)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)-L-alaninato de metilo,

- 20 (2S)-2-(((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)amino)butanoato de etilo,

(2R)-2-(((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)amino)butanoato de etilo,

2-((3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil)amino)-4-metilpentanoato de etilo,

N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilvalinato de terc-butilo,

N-(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo,

- 25 2-((4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil)amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo,

(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)carbamato de terc-butilo,

N-(1-{3-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)-N-metilalaninato de metilo,

N-(1-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de metil terc-butilo,

2-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil](metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo,

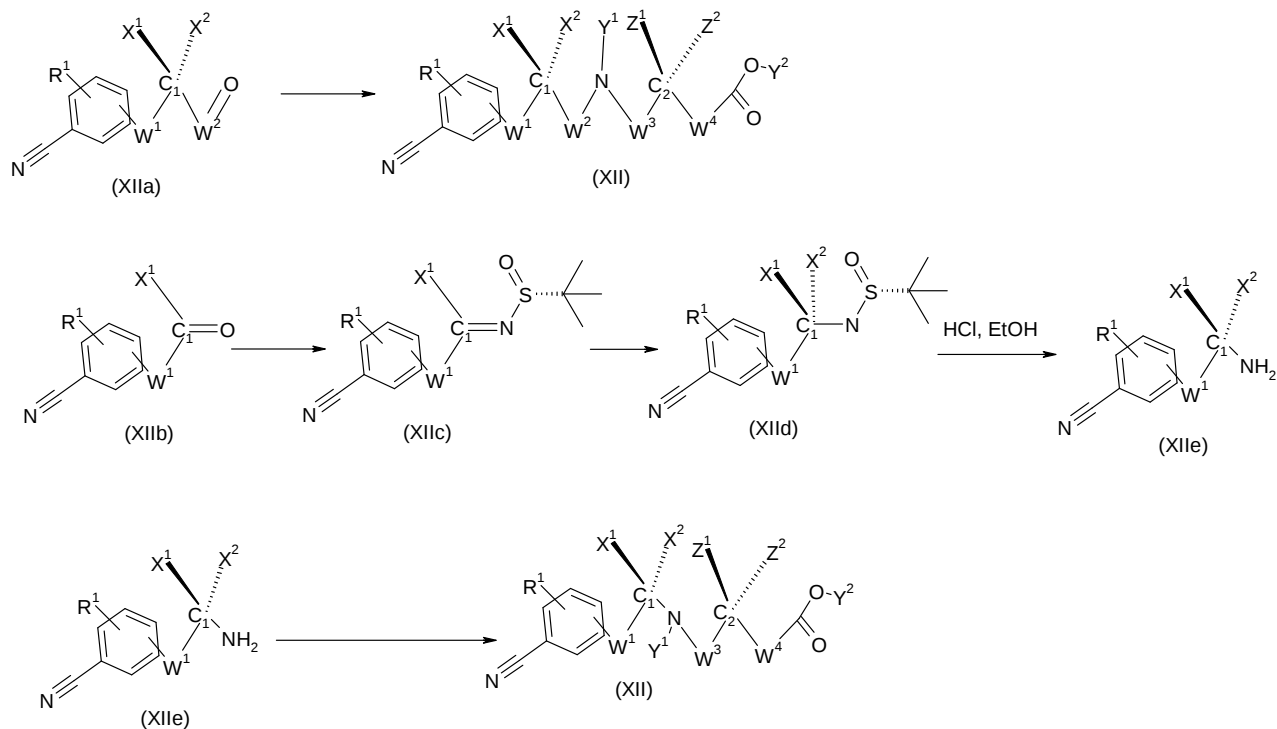
- N-(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo,
 N-((1S)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo,
 N-((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo,
 N-(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil] fenil}etil)-N-metilalaninato de metilo,
 5 N-(1-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo,
 2-({4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)butanoato de *terc*-butilo,
 2-{{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo,
 2-{{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}(metil)amino]propanoato de terc-butilo,
 N-{4-[(amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil)-O-(terc-butil)-N-metilserinato de terc-butilo,
 10 2-({3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo,
 2-({4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)-3-metilbutanoato de terc-butilo,
 2-({4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo,
 2-((1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)-2-metoxietil)(metil)amino)acetato de terc-butilo,
 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)etilamino)acetato de terc-butilo,
 15 N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida,
 N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencimidamida,
 N'-hidroxi-4-(hidroxietil)bencenocarboximidamida,
 N'-hidroxi-3-(hidroxietil)bencenocarboximidamida,
 N-(1-{4-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]fenil}-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-D-alaninato de terc-butilo
 20 se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (XII), donde R^1 , W^1 - W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 y Z^2 son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de compuestos alternativos de fórmula (XII), utilizando procedimientos de interconversión adecuados como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos, o procedimientos de interconversión convencionales bien conocidos por un experto en la materia.

25 Alternativamente, pero sin limitaciones, los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de un aldehído o cetona de fórmula (XIla) mediante aminación reductora con una amina adecuada de fórmula $HN(Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$, en presencia de un agente reductor como, pero sin limitaciones, cianoborohidruro sódico. Alternativamente, el aldehído o cetona de fórmula (XIlb) se puede transformar en una imina quiral (XIlc), reaccionando con un compuesto auxiliar quiral como, pero sin limitaciones, el grupo terc-butanosulfonamida en presencia de etóxido de titanio (Ellman J. A. y col. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984-995). Se puede transformar además en una sulfonamida (XIId) mediante la reducción o adición nucleófila, usando condiciones conocidas por un experto en la materia. El grupo sulfinilo resultante se elimina a continuación mediante tratamiento ácido, como HCl en un solvente prótico, obteniéndose la amina quiral deseada (XIle) como sal clorhidrato. La configuración absoluta de la amina (XIle) depende de la configuración del compuesto auxiliar quiral y de las condiciones usadas para la reducción o adición nucleófila. Como ejemplo, se puede reducir una imina (XIlc) diastereoselectivamente con un agente reductor como, pero sin limitaciones, borohidruro sódico o L-selectrida, rindiendo la amina quiral (XIle) después de eliminar el compuesto auxiliar quiral (Ellman J. A. y col. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 626-629). La amina quiral (XIle) se puede transformar adicionalmente en el compuesto de fórmula (XII), bien mediante alquilación reductora con un aldehído adecuado o cetona, o bien mediante alquilación directa con un electrófilo adecuado, como derivados alquilbromuro o alquilsulfonato.

30
35
40

Esquema 6



5 Cuando se obtienen compuestos de fórmula (XII) como mezcla de enantiómeros, se pueden separar mediante una columna de HPLC quiral como, pero sin limitaciones, los métodos descritos más adelante en los ejemplos.

El método para preparar los compuestos de fórmula (XII) seleccionados a continuación:

2-[(2-Fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo,

N-[(1R)-1-(4-Cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo,

N-[(1S)-1-(4-Cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo,

10 N-[(1R)-1-(4-Cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo,

N-[(1S)-1-(4-Cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo y N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo,

(2S)-2-[(1R)-1-(4-Cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo y (2R)-2-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo,

2-[(3-Ciano-5-fluorobencil)amino]-4-metilpentanoato de terc-butilo,

15 2-[(4-Ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]-3-metilbutanoato de terc-butilo,

N-[1-(4-Cianofenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo,

2-[(4-Ciano-2-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo,

[1-(4-Cianofenil)etil]carbamato de terc-butilo,

N-[1-(3-Cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo,

20 N-[1-(3-Cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo,

2-[(2-Fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo,

N-[1-(4-Cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo,

N-[1-(4-Cianofenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo,

N-[1-(4-Cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo,

5 N-[1-(3-Cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo,

2-[(4-Ciano-2-fluorobencil)amino]butanoato de terc-butilo,

2-[(2-Fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo,

2-[(4-Ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo,

3-terc-Butoxi-2-[(4-ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo,

10 2-[(3-Ciano-5-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo,

2-[(4-Ciano-2-fluorobencil)amino]-3-metilbutanoato de 1-terc-butilo,

2-[(4-Ciano-2-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo,

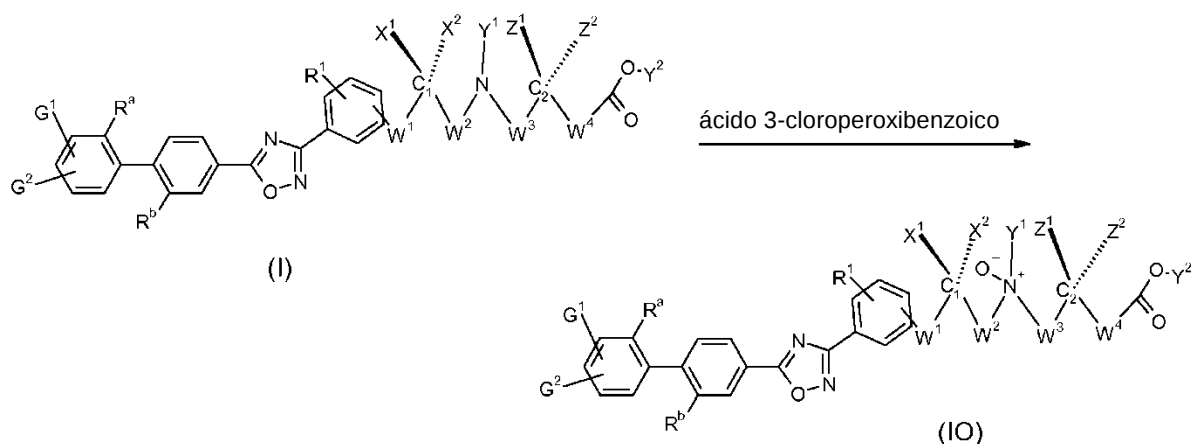
2-((1-(4-Cianofenil)-2-metoxietil)(metil)amino)acetato de terc-butilo,

2-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(4-cianofenil)etilamino)acetato de terc-butilo,

15 se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en su forma oxidada de fórmula (IO) usando un agente oxidante como ácido 3-cloroperoxibenzoico, como se representa en el esquema 7.

Esquema 7



20 El método para preparar los compuestos de fórmula (IO) seleccionados a continuación:

ácido 1-[metil(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)nitroril]ciclopentanocarboxílico

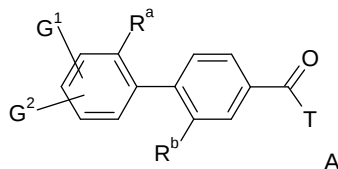
ácido 2-[(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)(metil)nitroril]propanoico

ácido {metil[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]nitroril}acético

se describe más en particular en los ejemplos.

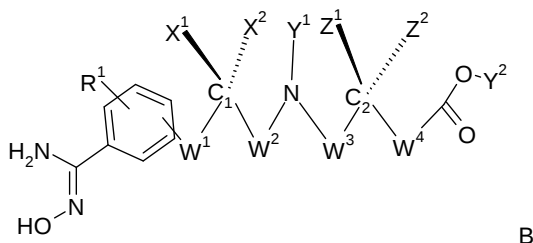
En una realización específica, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos, caracterizado porque

un compuesto de fórmula A



- 5 donde G_1 , G_2 , R^a y R^b tienen los significados dados anteriormente, y T es OH, o un grupo saliente, como Cl, Br, I, imidazolilo, pentafluorofenoxi o el producto de la reacción de clorofornato de isobutilo con la fórmula A, donde T es OH, se hace reaccionar con

un compuesto de fórmula B



- 10 donde R^1 , W_1 - W_4 , C_1 , C_2 , X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , Z_1 y Z_2 tienen los significados dados anteriormente, en presencia de una base adecuada, tal como una amina como TEA, DIEA o NMM, o en caso de que T sea OH, en presencia de un reactivo de condensación adecuado, como EDC y el producto resultante se cicla y, opcionalmente, una base o ácido de fórmula (I) se convierte en una de sus sales.

- 15 Los compuestos de fórmulas (II) a (XII) se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos usando procedimientos como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos, o procedimientos convencionales bien conocidos para un experto en la materia.

- Los compuestos de fórmulas (II) a (XII), donde R^1 , R^a , R^b , G^1 , G^2 , W^1 - W^4 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 y LG_1 son como se define anteriormente, pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmulas (II) a (XII), respectivamente, utilizando procedimientos de interconversión adecuados como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos, o procedimientos de interconversión convencionales bien conocidos por un experto en la materia.

- Si los métodos de síntesis generales establecidos anteriormente no fueran aplicables para la obtención de compuestos según la fórmula (I) y/o productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos de preparación adecuados conocidos por un experto en la materia.

- 25 Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa «ACD/Nombre del lote» de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00) Versión del producto: 7.10, desarrollado: 15 de septiembre de 2003 y el programa AUTONOM GOLD v 1.0.1.1.

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan a las formas óptimamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

- La determinación de la estereoquímica (S) o (R) se realiza usando las reglas convencionales de la nomenclatura bien conocida por un experto en la materia.

Según un proceso general adicional, los compuestos de fórmula (I) y cualquier subfórmula pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I) y cualquier subfórmula, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por un experto en la materia.

- 35 En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de

protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

- 5 Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío.
- 10 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de forma análoga tratando una solución de compuestos de fórmula (I), que contiene un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Dependiendo de las condiciones usadas, los tiempos de reacción generalmente están entre algunos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 90 °C, en particular entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 70 °C.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener además mediante la liberación de compuestos de fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante el tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

- Las materias primas preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que conforman la fórmula (I), pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellas que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular aquellas que llevan un grupo R'-N, donde R' indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellas que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellas que conforman la fórmula (I), pero que llevan un grupo -COOR" donde R" indica un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un grupo -COOH.
- 20

- 25 También es posible que en la molécula de la materia prima se encuentren diversos grupos (idénticos o diferentes) amino y/o hidroxilo protegidos. Si los grupos protegidos presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindir-se de forma selectiva.

- El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son por otra parte cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular, de 1 a 8 átomos de carbono. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoíilo y toliilo; ariloxialcanóilo, como POA; alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxycarbonilo, como CBZ («carbобензоxi»), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.
- 30
- 35
- 40

- El término «grupo protector de hidroxilo» es igualmente conocido en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se elimina fácilmente después de que se ha llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crucial ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química o de la secuencia de reacción deseada; se da preferencia a grupos con de 1 a 20, en particular de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoíilo, p-toluensulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo son especialmente preferidos.
- 45

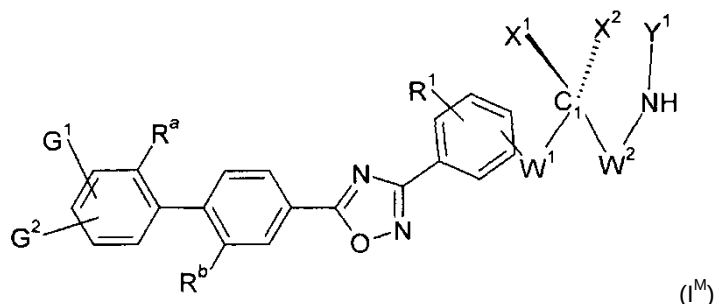
- 50 El término «solvatos de los compuestos» se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

- Los compuestos de fórmula (I) se liberan a partir de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector utilizado), por ejemplo, usando ácidos fuertes, usando de forma ventajosa TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos
- 55

- fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benceno- o p-toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, aunque no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son, preferiblemente, orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, como ácido acético, éteres, como THF o dioxano, amidas, como DMF, hidrocarburos halogenados, como DCM, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Adicionalmente, son adecuadas mezclas de los solventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están, de forma ventajosa, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C (TA).
- Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden, por ejemplo, escindirse preferiblemente usando TFA en DCM o usando HCl a aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30 °C, y el grupo FMOC puede escindirse usando una solución de aproximadamente el 5 al 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30 °C.
- Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino del derivado de oxadiazol de los mismos) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de un gas noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. Generalmente, la hidrogenólisis se realiza a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30 °C y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, con el 5 al 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.
- Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o DCM; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como EtOAc, o mezclas de dichos solventes.
- Los ésteres pueden estar saponificados, por ejemplo, usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas entre 0 y 100 °C. Además, el éster puede estar hidrolizado, por ejemplo, usando ácido acético, TFA o HCL.
- Los grupos amino libres pueden además acilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de acilo o alquilarse usando un haluro de alquilo sin sustituir o sustituido o hacerse reaccionar con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, de forma ventajosa en un solvente inerte, como DCM o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 °C y +30 °C.
- A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente preferiblemente indica Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un grupo alquilsulfonilo con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo) o arilsulfonilo con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfonilo).
- En la literatura se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).
- Los ésteres activados se forman ventajosamente *in situ*, por ejemplo, mediante la adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida.
- El término «derivados farmacéuticamente utilizables» se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de fórmula I.
- El término «derivados profármacos» se considera que significa compuestos de fórmula I que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares como glucurónido u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos.
- Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser por ejemplo compuestos de fórmula (I) donde Y^1 y/o Y^2 son glucurónido. Son ejemplos de dichos metabolitos por ejemplo compuestos de fórmula (Ik).

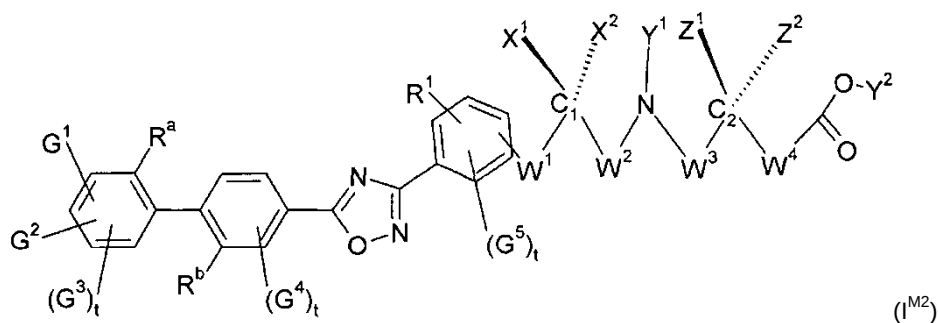
Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas también pueden ser compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas donde el NY^1-W_3 unido se ha escindido, como se muestra en la fórmula (I^M).



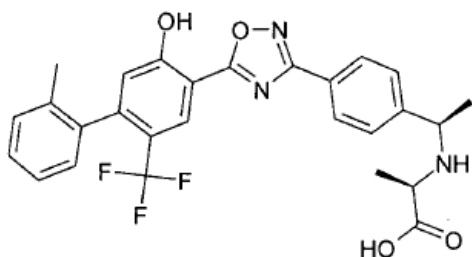
donde G^1 , G^2 , R^a , R^b , R^1 , W^1 , X^1 , X^2 , W^2 , Y^1 son como se define anteriormente. Ejemplos de dichos metabolitos son compuestos M1 y M2 mencionados en la tabla I a continuación.

Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas también pueden ser compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas donde se han oxidado uno o varios átomos de nitrógeno. Los compuestos de los ejemplos 101, 102 y 103 representan ejemplos de dichos metabolitos.

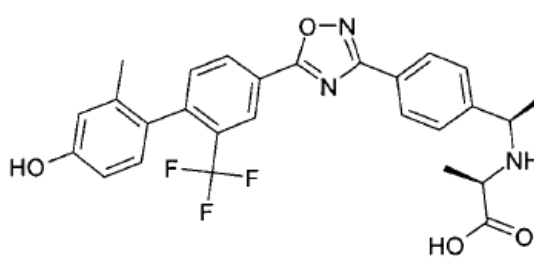
Los metabolitos de los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas también pueden ser compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas donde están oxidados uno o varios sistemas aromáticos, como anillos fenilo. Dichos metabolitos pueden definirse mediante la siguiente fórmula (I^{M2})



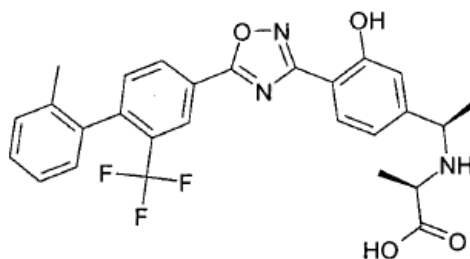
Donde G^3 , G^4 , G^5 independientemente entre sí pueden indicar OH, t es 0, 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, G^1 , G^2 , R^a , R^b , R^1 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , W^1 , W^2 , W^3 y W^4 son como se define anteriormente. Son ejemplos de dichos metabolitos los compuestos M3, M6 y M9 siguientes:



M3



M6



M9

La fórmula (I) también abarca mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

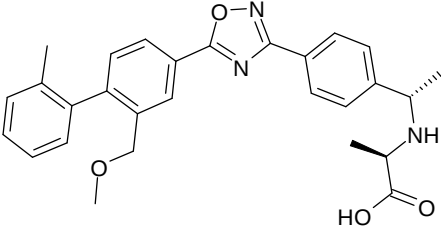
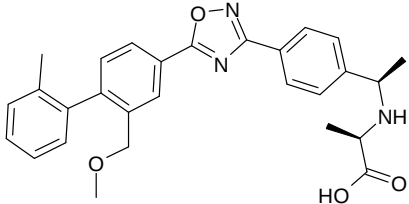
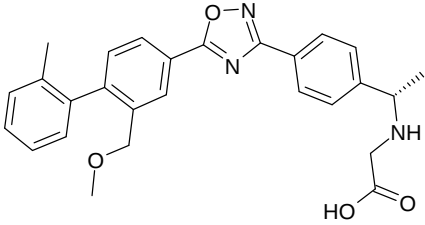
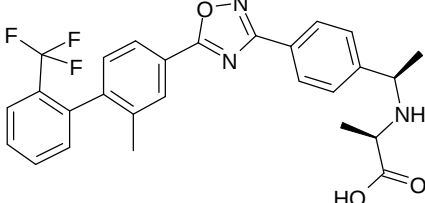
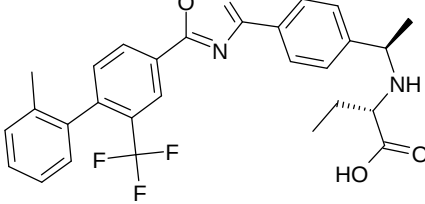
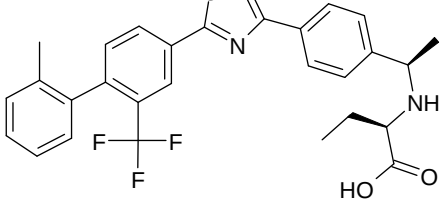
- 5 En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) muestran una selectividad por el receptor S_{1P_1} por encima del receptor S_{1P_3} , según los valores de IC_{50} determinados en los siguientes ejemplos, de más de 20 veces, preferiblemente más de 50 veces, más preferiblemente más de 100 veces, incluso más preferiblemente más de 1000 veces.

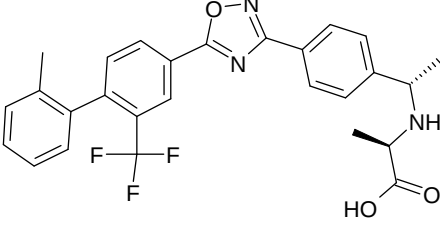
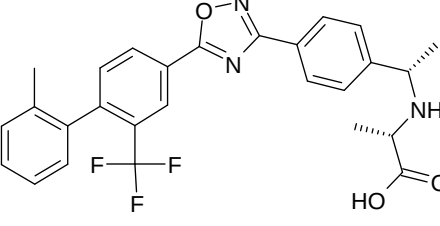
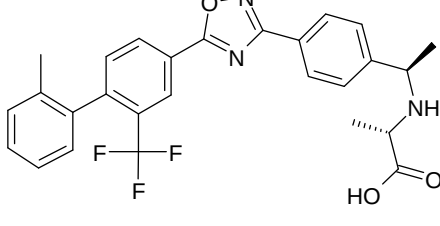
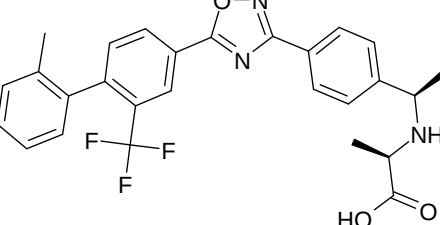
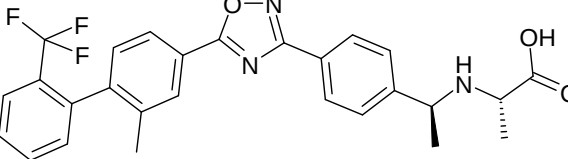
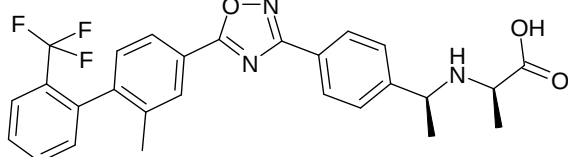
Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una alta biodisponibilidad oral y/o un bajo aclaramiento.

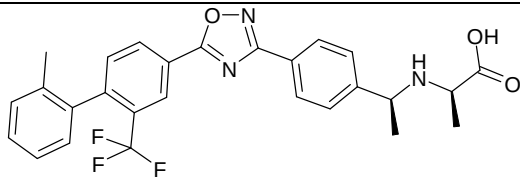
- 10 En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención muestran una selectividad por el receptor S_{1P_1} por encima del receptor S_{1P_3} , según los valores de IC_{50} determinados en los siguientes ejemplos, de más de 20 veces, preferiblemente más de 50 veces, más preferiblemente más de 100 veces, incluso más preferiblemente más de 1000 veces y la invención tiene una alta biodisponibilidad y/o un bajo aclaramiento.

Se da preferencia a los compuestos de la presente invención seleccionados entre los siguientes ejemplos:

Ejemplo N.º	Fórmula
2	

Ejemplo N.º	Fórmula
3	
4	
5	
6	
10	
11	

Ejemplo N.º	Fórmula
17	
18	
19	
20	
24	
25	

Ejemplo N.º	Fórmula
27	

y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 La fórmula (I) también abarca las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos, sales y solvatos de estos compuestos.

En una realización específica, cuando están presentes 2 o más centros quirales, los compuestos de fórmula (I) se obtienen como un diastereoisómero.

Un «diastereoisómero» significa que cada uno de los centros quirales presentes en el compuesto de fórmula (I) se define con respecto a los otros.

- 10 Para todos los radicales e índices que se dan más de una vez en la misma estructura química, sus significados son independientes entre sí.

Anteriormente y a continuación, los radicales o parámetros R^a , R^b , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , G^1 , A , A , Z^1 , Z^2 , W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , tienen el significado indicado bajo la fórmula (I) y subfórmulas, a menos que se indique expresamente lo contrario.

- 15 Cicloalquilo es un alquilo cíclico que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. Cicloalquilo indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cicloalquilalquileo es un grupo cicloalquilo unido al resto de la molécula a través de una cadena de carbono y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de carbono. Cicloalquilalquileo preferiblemente indica ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno o cicloheptilmetileno.

R^a es preferiblemente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$,

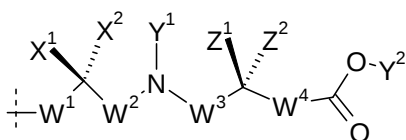
- 20 R^b es preferiblemente $-CF_3$ o $-CH_2OCH_3$.

En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde uno de R^a y R^b es $-CF_3$ o $-CH_2OCH_3$, preferiblemente $-CF_3$.

Hal es preferiblemente F, Cl o Br y especialmente F o Cl.

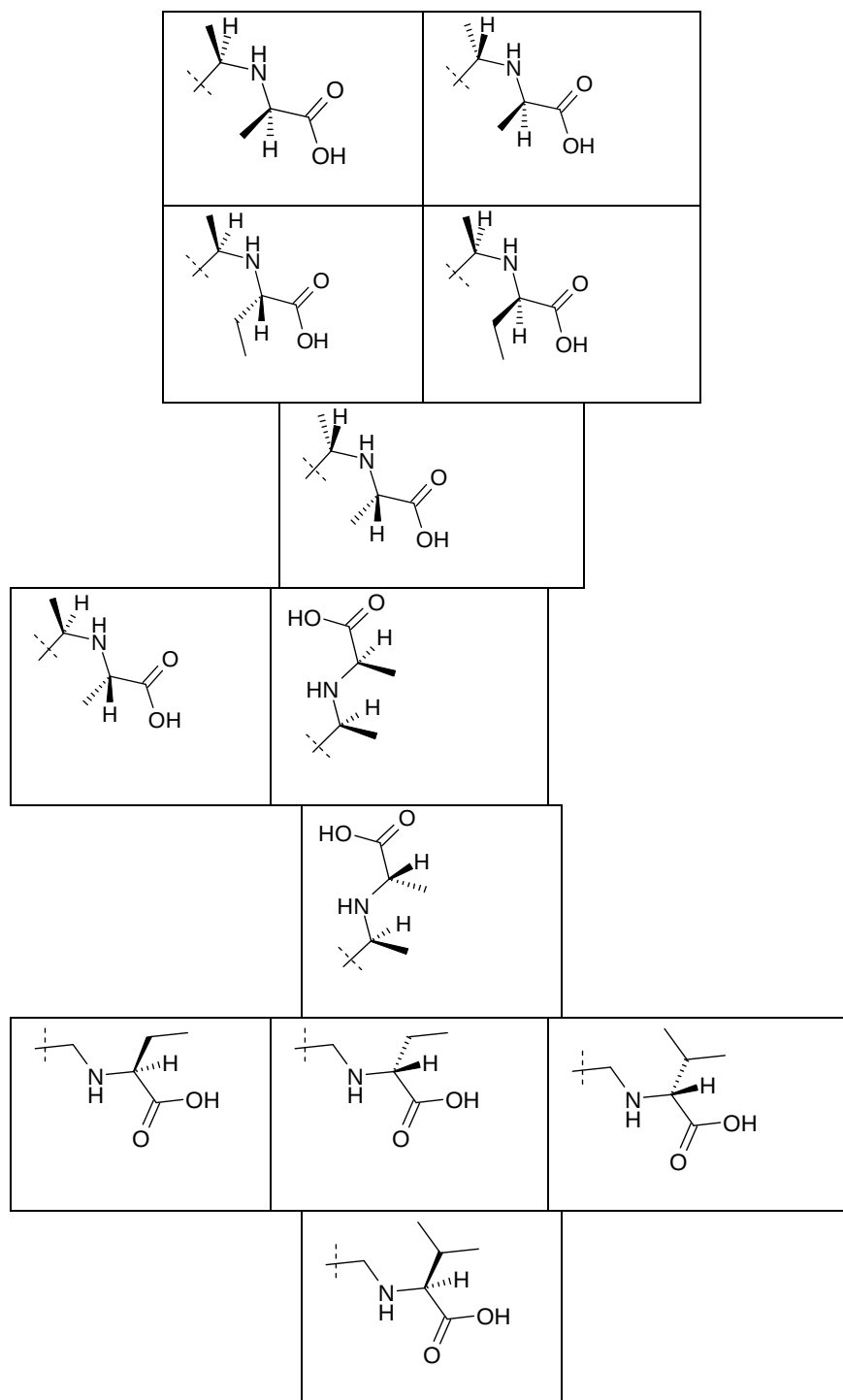
R^1 indica preferiblemente F u OA, donde A es como se define anteriormente, especialmente F o $-OCH_3$,

- 25



Los ejemplos del grupo siguientes grupos:

en la fórmula (I) se seleccionan a partir de los



Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad y pueden, por tanto, darse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula (I) cubre todas estas formas.

Los compuestos de fórmula (I) y también las materias primas para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

También puede hacerse uso aquí de variantes que son conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Si se desea, las materias primas pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aíslan a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula (I).

- 5 Los compuestos de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I) son conocidos en general. Si son nuevos pueden prepararse, sin embargo, mediante métodos conocidos *per se*.

Las reacciones se realizan preferiblemente en un solvente inerte.

- 10 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o DCM; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, THF (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, como EtOAc, o mezclas de dichos solventes.

Sales farmacéuticas y otras formas

- 20 Dichos compuestos de fórmula (I) pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante procedimientos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de ácido. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de potasio e hidróxido sódico; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metil-glucamina (meglumina), benzatrina, colina, dietanolamina, etilendiamina, benetamina, dietilamina, piperazina, lisina, L-arginina, amoniaco, trietanolamina, betaína, etanolamina, morfina y trometamina. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo, como metanosulfonato, etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como carbonato, acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, canforato, canforsulfonato, caprato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclamato, cinamato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, glicolato, fumarato, galacturato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.
- 45 Además, entre las sales de bases de los compuestos de fórmula I se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos de sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula (I) que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibencil-etilen-diamina (benzatrina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroxi)(metil)-metilamina (trometamina), aunque esto no pretende representar una limitación.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen N_2 pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C1-C4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C10-C18), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo, y haluros de aril-alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos hidrosolubles como los liposolubles de fórmula (I) pueden prepararse usando estas sales.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente preferidas se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque esto no pretende representar una limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula (I) se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislado la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de base libre.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de fórmula I se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de ácido libre.

Si un compuesto de fórmula (I) contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula I abarca también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, aunque esto no pretende representar una limitación.

Con respecto a lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula (I) pueden ser quirales y pueden, en consecuencia, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, o incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas (R) y (S) del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino N protegidos adecuados (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este objetivo son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en una proporción 82:15:3.

La invención adicionalmente se refiere al uso de compuestos de fórmula I, en combinación con al menos un principio activo de medicamento adicional, preferiblemente los medicamentos utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, como cladribina u otros coagentes, como interferón, por ejemplo, interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón beta y/o con compuestos que mejoran la función vascular o en combinación con agentes inmunomoduladores, por ejemplo, fingolimod; ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunodepresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etc.; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxispergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina; asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; budesonida; captoprilo; clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab; dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina; clorhidrato de epirubicina; acetona de flucorolona; acetato de fludrocortisona; fludroxycortida; pivalato de flumetasona; flunisolida; acetona de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednidenol; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona; melfalán; meprednisolona; mercaptopurina; metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromonab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; prednisona; prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrolímus; teriflunomida; talidomida; tiotepa; pivalato de tixocortol; triamcinolona; hemisuccinato acetónico de triamcinolona; benetonido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónico de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, como MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o CD58, o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA41g, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo AcM o inhibidores de bajo peso molecular como antagonistas de la selectina y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con ciclosporina A, FK506, rapamicina o 40-(2-hidroxi)etil-rapamicina y fingolimod. Estos medicamentos adicionales, como el interferón beta, pueden administrarse concomitante o secuencialmente, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

Estas composiciones pueden usarse como medicamentos en los campos de la medicina y la veterinaria.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Estas unidades pueden comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial, preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la afección tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada del principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria, o parte de la dosis, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las capsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y

lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de relleno. Del mismo modo, puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

- 5 Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar los pasos de granulación o prensado en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

- 30 Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, siropes y elixires, en forma de unidades de dosis de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los siropes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden así mismo añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros aromatizantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se extienda o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están conjugadas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden conjugarse con polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol u óxido de polietileno-polilisina, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además estar conjugados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque anfipáticos.

- 55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

- 5 Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación abarcan polvos o vaporizados finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones de dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.

- 25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidoses, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.
- 30

Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 35 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

- 40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y del otro principio activo depende de diversos factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad exacta que necesita tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y, en última instancia, viene determinada por el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y especialmente típico en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse
- 45 como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto *per se*.

- 50 La presente invención además se refiere a compuestos de fórmula (I) para el uso en el tratamiento de un trastorno asociado con esfingosina-1-fosfato. La presente invención preferiblemente se refiere a dicho compuesto para su uso, en el que el trastorno asociado con esfingosina-1-fosfato-1 es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

La presente invención además se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de una anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a dicho compuesto para su uso en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad inflamatoria crónica o autoinmune seleccionada a partir del grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral (ELA), arterioesclerosis, ateroesclerosis, escleroderma, hepatitis autoinmune.

En una realización preferida se usan compuestos de la presente invención en el tratamiento de la esclerosis múltiple, incluida la esclerosis múltiple recidivante-remitente.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una K_i , determinada según los presentes ejemplos, para la unión al receptor $S1P_1$ de menos de aproximadamente 10 μM , preferiblemente menos de aproximadamente 5 μM , más preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferido menos de aproximadamente 0,1 μM . Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) muestran una K_i para la unión a $S1P_1$ de menos de 0,01 μM .

A continuación, la presente invención se ilustrará a modo de algunos ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos

Los compuestos oxadiazol según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles mediante varias técnicas de síntesis, usando tanto protocolos químicos en fase de solución como en fase sólida o protocolos con fases en solución y sólida mezcladas. A continuación, en los ejemplos se describen ejemplos de rutas de síntesis. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas obtenidas como una mezcla racémica se pueden separar para proporcionar una mezcla enriquecida enantioméricamente o un enantiómero puro.

Las materias primas disponibles en el mercado utilizadas en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Aldrich o Fluka, siempre que no se indique lo contrario.

Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue:

Datos de HPLC:

Método A: Columnas de HPLC: columna XbridgeTM C8 de 50 mm x 4,6 mm a un caudal de 2 ml/min; gradiente de 8 min desde TFA al 0,1 % en H₂O a TFA al 0,07 % en ACN.

Método B: Columna de HPLC: CHIRALCEL OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5 μm , 30 °C. Gradiente: Hexano/ISOH: 80/20 0,1 % de TEA a un flujo de 1 ml/min.

Método C: Columnas de HPLC: Hichrom, Kromasil Eternity, C18 de 2,5 μm , 150 x 4,6 mm a un flujo de 1 ml/min; gradiente de 6,0 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN) hasta 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN) después mantenido durante 4,6 minutos a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN).

Método D: Columnas de HPLC: Phenomenex Luna, C18 (2) de 5 μm , 100 x 4,6mm (más cartucho de protección) a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min desde 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) a 5:95 % ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) después mantenido durante 2 minutos a 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

Método E: Columnas de HPLC: Waters Sunfire, C18 de 5 μm , 150 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un flujo de 1 ml/min; gradiente de 30 min desde 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O] : [0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeOH]) hasta 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeOH, después mantenido durante 5 minutos al 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeOH.

Método F: Columnas de HPLC: Phenomenex, Gemini NX, C18 de 3 μm , 100 x 4,6 mm a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN) hasta 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN) después mantenido durante 1,5 minutos a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN).

Método G: Columnas de HPLC: Waters Xterra MS, C18 de 5 μ m, 100 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN) hasta 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN) después mantenido durante 1,5 minutos a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeCN).

- 5 **Método H:** Gradiente del método H aplicado a las columnas de HPLC: Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, C18 de 2,7 μ m, 100 x 4,6 mm.

Método I: Columnas de HPLC: Waters Xbridge, C18 de 5 μ m, 150 x 4,6 mm (más cartucho de protección) a un flujo de 1 ml/min; gradiente de 22 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O] : MeOH) hasta MeOH después mantenido durante 4 minutos en MeOH.

- 10 **Método J:** Columnas de HPLC: Chiralpak IC de 5 μ m, 250 x 4,6 mm (Chiral Technologies) a un flujo de 1 ml/min; isocrática, hexano – EtOH – TFA – DEA 70 : 30 : 0,1 : 0,1.

Método K: Columnas de HPLC: Chiralpak OJH, 5 μ m, 250 x 4,6 mm (Chiral Technologies) a un flujo de 1 ml/min; isocrática, hexano – EtOH – TFA 97 : 3 : 0,1.

- 15 **Método L:** Columnas de HPLC: Chiralpak AD-RH, 5 μ m, 150 x 4,6 mm (Chiral Technologies) a un flujo de 1 ml/min a 40 °C; isocrática, tampón pH 2, KPF₆ 0,1 M - ACN 65 : 35.

Método M: Columnas de HPLC: Chiralpak OD-RH, 5 μ m, 150 x 4,6 mm (Chiral Technologies) a un flujo de 1 ml/min; isocrática, tampón pH 2, HClO₄ 0,1 M / NaClO₄ - ACN 60 : 30.

Detección UV (maxplot) para todos los métodos.

Espectro de masas:

- 20 **Método A:** CL/EM Waters ZMD (ESI); CG/EM: GC Agilent 6890N & MS Agilent 5973.

Método B: UPLC/EM: Waters Acquity, columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 m 2,1 x 50 mm, condiciones: solvente A (acetato de amonio 10 mM en agua + ACN al 5 %), solvente B (ACN), gradiente B al 5 % a B al 100 % B en 3 min, detección UV (PDA, 230-400 nm) y detección por EM (detector SQ detector, modos ESI positivo y negativo, voltaje de cono 30 V).

- 25 **Datos de RMN ¹H:**

Bruker DPX-300 MHz siempre que no se indique otra cosa.

Purificaciones por HPLC preparativa:

- 30 Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron con el sistema HPLC waters Prep LC 4000 equipado con columnas ®PrepMS C18 10m, 50 x 300 mm, a menos que se documente lo contrario. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/TFA (0,1 %).

Purificaciones por Autoprep dirigida a masa (MD Autoprep):

Las purificaciones de HPLC preparativas se realizaron con un Fractionlynx de autopurificación dirigido por masa de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD de 19 x 100 mm 5 m, salvo que se indique lo contrario. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/HCOOH (0,1 %).

- 35 La química de microondas se realizó en un reactor por microondas en modo simple Emrys™ Optimiser o Initiator™ Sixty de Biotage, o Explorer de CEM.

Procedimientos generales:

Procedimiento general 1: procedimiento general para la formación de restos amidoxima

- 40 A una solución de derivado nitrilo (1 eq) en EtOH (1-5 ml/mmol de derivado nitrilo) se añadió una solución acuosa de NH₂OH (5 eq) al 50 %. La mezcla resultante se agitó a una temperatura que oscilaba entre TA y 80 °C durante 1 a 72 horas. En caso de precipitación del compuesto esperado, el precipitado se filtró y lavó con un solvente adecuado, como EtOH, iPrOH o agua y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el derivado

- amidoxima esperado. En todos los demás casos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con un solvente adecuado, como agua o iPrOH, hasta su precipitación. El precipitado se filtró y lavó con un solvente adecuado, como iPrOH o agua y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el derivado amidoxima esperado. Cuando no se produjo precipitación, la mezcla concentrada se disolvió en EtOAc y agua, se lavó la capa orgánica con agua (dos veces) y salmuera (dos veces), a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el derivado amidoxima esperado.

Procedimiento general 2: procedimiento general para la formación de restos amidoxima

- A una solución de derivado nitrilo (1 eq) en EtOH (1-5 ml/mmol de derivado nitrilo) se añadió NH₂OH.HCl (1,1 eq) y Et₃N (1,2 eq). La mezcla resultante se agitó a una temperatura que oscilaba entre TA y 80 °C durante 1 a 72 horas. En caso de precipitación del compuesto esperado, el precipitado se filtró y lavó con un solvente adecuado, como EtOH, iPrOH o agua y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el derivado amidoxima esperado. En todos los demás casos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con un solvente adecuado, como agua o iPrOH, hasta su precipitación. El precipitado se filtró y lavó con un solvente adecuado, como iPrOH o agua y, a continuación, se secó a presión reducida para obtener el derivado amidoxima esperado. Cuando no se produjo precipitación, la mezcla concentrada se disolvió en EtOAc y agua, se lavó la capa orgánica con agua (dos veces) y salmuera (dos veces), a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el derivado amidoxima esperado.

Procedimiento general 3: procedimiento general para la formación de anillos oxadiazol

- Se añadieron DIEA (2,0 a 2,2 eq) y HATU (1,0 a 1,1 eq) a una solución del derivado ácido carboxílico (1 eq) en DMF anhidro (4 ml/mmol del derivado ácido carboxílico) enfriado a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante un periodo de 5 a 30 minutos. A continuación, el derivado amidoxima (1,0 a 1,2 eq) se añadió neto o como solución de DMF (2 ml/mmol de derivado amidoxima). La mezcla resultante se agitó a 0 °C o a TA durante un periodo de 30 minutos a 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et₂O, MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄ o Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió bien con tolueno (6 ml/mmol de derivado ácido carboxílico) y piridina (2 ml/mmol de derivado ácido carboxílico) o bien con ACN (8,5 ml/mmol de derivado ácido carboxílico). La mezcla resultante se calentó a una temperatura de 80 °C a reflujo durante un periodo de 12 a 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et₂O, MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄ o Na₂SO₄) y los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento general 4: procedimiento general para la formación de anillos oxadiazol

- Se añadieron DIEA (2,0 a 2,2 eq) y HATU (1,0 a 1,1 eq) a una solución del derivado ácido carboxílico (1 eq) en DMF anhidro (4 ml/mmol del derivado ácido carboxílico) enfriado a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante un periodo de 5 a 30 minutos. A continuación, el derivado amidoxima (1,0 a 1,2 eq) se añadió neto o como solución de DMF (2 ml/mmol de derivado amidoxima). La mezcla resultante se agitó a 0 °C o a TA durante un periodo de 30 minutos a 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et₂O, MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄ o Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió con ACN (8,5 ml/mmol de derivado ácido carboxílico). La mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 30 minutos con radiación de MO. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et₂O, MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄ o Na₂SO₄) y los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento general 5: procedimiento general para la formación de anillos oxadiazol

- En un recipiente de microondas se añadió el derivado ácido carboxílico (1 eq), el derivado amidoxima (1,1 eq), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,4 eq) y CH₃CN (1 ml/mmol de ácido carboxílico). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 a 18 horas. A continuación se añadió piridina (0,3 ml/mmol de ácido carboxílico) y se calentó la mezcla a 150 °C durante 30 minutos con radiación de microondas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM y H₂O. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con H₂O y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante recristalización, precipitación o cromatografía ultrarrápida, obteniéndose el derivado oxadiazol esperado.

Procedimiento general 6: oxidación de alcohol bencílico

Se disolvió el derivado alcohol bencílico (1 eq) en dioxano (7 ml/mmol de alcohol bencílico) y se añadió dióxido de manganeso (8 eq). La mezcla se calentó a 70 °C durante toda la noche y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de petróleo/éter dietílico para obtener el correspondiente derivado benzaldehído.

Procedimiento general 7: aminación reductora con derivados de aminoácidos

- 5 Se añadió cianoborohidruro sódico (1,1 eq) a una solución del derivado aldehído (1 eq); 0,25 mmol) y el aminoácido apropiado (2 eq) en una mezcla metanol/DCM 1:1 (24 ml/mmol) y ácido acético (2,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se filtró a través de una fritas con presión positiva. Al filtrado se le añadió formaldehído (solución acuosa al 37 %; 10 eq) seguido por la adición de AcOH hasta que el pH estuvo en el intervalo de 3-4. A la mezcla resultante se le añadió cianoborohidruro sódico (5 eq), la mezcla se agitó durante 16 horas, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa.

Procedimiento general 8: hidrólisis de éster de terc-butilo

- 15 Al derivado éster de terc-butilo (1 eq) se le añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 20-50 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 a 24 horas. A continuación la solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante precipitación a partir de un solvente como CH₃CN, DCM, MTBE o Et₂O para obtener el compuesto del título. Cuando no se producía precipitación, el compuesto del título se purificó mediante HPLC en fase inversa o Autoprep dirigida a masa.

Procedimiento general 9: hidrólisis de éster de metilo o etilo

- 20 Al derivado éster de metilo o etilo (1 eq) en una solución de MeOH o EtOH (5 ml/mmol de derivado éster) o MeOH/THF 1:1 o EtOH/THF 1:1 (5 ml/mmol de derivado éster) se le añadió hidróxido sódico (5 M, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 a 24 horas. La solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

Procedimiento general 10: sustitución de bromuros de bencilo con aminas primarias y secundarias

- 25 A una solución de derivado bromuro de bencilo (1 eq) en CH₃CN o DMF (1,5-3 ml/mmol de derivado bromuro de bencilo) se añadió K₂CO₃ o NaHCO₃ (2-3 eq) y una amina primaria o secundaria (1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA o a 60 °C. El solvente se eliminó al vacío y la mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o recristalización permitió obtener el derivado bencilamina esperado.

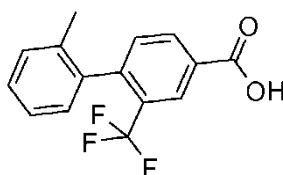
Procedimiento general 11: sustitución de bencilaminas

- 35 A una solución de derivado bencilamina (1 eq) en CH₃CN o DMF (1,5-3 ml/mmol de derivado bencilamina) se añadió K₂CO₃ o NaHCO₃ (2-3 eq) y un electrófilo como un derivado bromoacetato de alquilo (1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA o a 60 °C. El solvente se eliminó al vacío y la mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o recristalización permitió obtener el derivado bencilamina esperado.

Procedimiento general 12: preparación de N-óxido

- 40 Se disolvió el compuesto de fórmula (I) (1 eq) en DCM (10 ml/mmol de derivado de oxadiazol). Se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (1 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se evaporó y el producto sin procesar se purificó en MD Autoprep, obteniéndose el derivado N-óxido esperado.

Compuesto intermedio 1: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



Etapa 1: 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

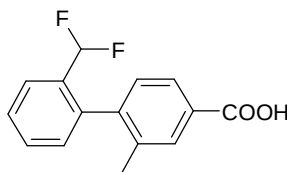
- A una suspensión de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (Acceledev 000625, 15 g; 56 mmol) en MeOH (300 ml) a TA se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (16 ml; 223 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. El solvente se concentró y el residuo sin procesar se diluyó con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja (14,8 g; 94 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,26 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 3,93 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,71 min (pureza: 99,0 %).

Etapa 2: 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- Se recogieron 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (6 g; 21 mmol), ácido o-tolilborónico (3,2 g; 23 mmol), carbonato potásico (14,7 g; 106 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,5 g; 2,12 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (30 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío durante 5 minutos, a continuación, se degaseó con N₂ y, después, se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró obteniéndose un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color marrón (6,4 g; cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,33 min (pureza: 60,0 %).

Etapa 3: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

- Una solución de 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (5 g; 17 mmol) en EtOH (150 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (10,2 ml; 5 M; 51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón que se recogió en agua (300 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2, a continuación, se concentró hasta la precipitación (mitad del volumen). La suspensión se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,55 (sa, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26-8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51-7,48 (d, J = 7,9 Hz 1H), 7,37-7,12 (m, 4H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 278,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,57 min (pureza: 98,7 %).

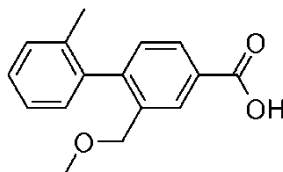
Compuesto intermedio 2: ácido 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxílico

Etapa 1: 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- Se preparó una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (Combiblocks PN-8756; 1,9 g; 6,7 mmol), 1-bromo-2-difluorometil-benceno (Fluorochem 023878; 1,7 g; 8,1 mmol), fluoruro de cesio (3,1 g; 20 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (142 mg; 0,20 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (10 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (60 ml) y después se lavó con agua (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/heptano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (1,4 g; 76 %). HPLC (método A), tR 5,0 min (pureza: 99,1 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,55 (t, J = 55 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxílico

- Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (1,5 ml; 7,5 mmol) a una solución de 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxilato (1,4 g; 5,1 mmol) de metilo en EtOH (15 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 1 hora y luego se evaporó. El residuo se recogió con agua (25 ml) y una solución acuosa 5 N de HCl (3 ml) y, a continuación, se extrajo con MTBE (2 × 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (25 ml), se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (1,3 g; 93 %). HPLC (método A), tR 4,2 min (pureza: 98,9 %). CL/EM (método B): 261,1 (M-H)⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,1 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,55 (t, J = 55 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H).

Compuesto intermedio 3: ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico**Etapla 1: 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo**

5 Bajo una atmósfera de N₂, a una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (Aldrich 532878; 50 g; 218 mmol) en CHCl₃ (1 l) se le añadieron NBS (47 g; 262 mmol) en una porción y α,α'-azoisobutironitrilo (720 mg; 4,4 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con 50 ml de una solución saturada de NaHCO₃, agua (340 ml) y, a continuación, salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Se lavó con pentano (2 x 500 ml) lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color

10 amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,44 min (pureza: 97,9 %).

Etapla 2: 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo

15 Se calentó a reflujo una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (38 g; 122 mmol) en MeOH (1,1 l) durante 4 días. Tras la concentración, la mezcla se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis (30 g; 94 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,06-8,05 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). CL/EM (método B): 227,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,42 min (pureza: 93,0 %).

Etapla 3: 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

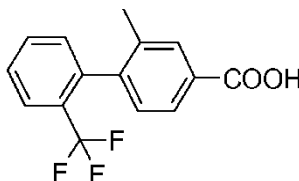
20 Se recogieron 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (40 g; 154 mmol), ácido o-tolilborónico (23 g; 170 mmol), K₂CO₃ (107 g; 772 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,8 g; 1,5 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío, a continuación se degaseó con N₂ y, después, se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con EtOAc (1 l). El filtrado se concentró, obteniéndose un aceite amarillo que se recogió en EtOAc (800 ml). La

25 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo sin purificación adicional (42 g; cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 89,4 %).

Etapla 4: ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

30 Una solución de 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (40 g; 148 mmol; 1 eq.) en EtOH (1,2 l) a TA se trató con NaOH (89 ml; 5 M; 445 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró para obtener un sólido de color amarillo que se recogió en agua (800 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc (40 ml) hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (35 g; 92 %). RMN ¹H (DMSO-

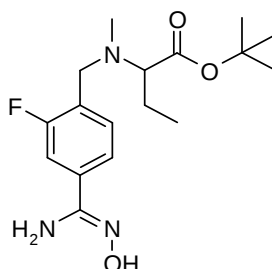
35 d₆, 300 MHz) δ 12,99 (sa, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,10-7,08 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método B): 255,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,52 min (pureza: 96,4 %).

Compuesto intermedio 4: ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

40 Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (20 g; 87 mmol), ácido 2-(trifluorometil)benceno-borónico (24,9 g; 131 mmol), carbonato de potasio (24 g; 175 mmol) y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (65 mg; 0,1 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (50 ml) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 100 °C

durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se filtró a través de un relleno de celite, se concentró hasta 75 ml a presión reducida, se diluyó en agua (125 ml) y se lavó con MTBE (2 × 200 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 1 con una solución acuosa 5 N de HCl (25 ml) y se extrajo con MTBE (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a través de un relleno de celite. La solución se concentró hasta 100 ml y, a continuación, se añadió heptano (200 ml). La mezcla se concentró hasta 100 ml. El precipitado se filtró y se lavó dos veces con heptano y posteriormente se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (22,5 g; 92 %). HPLC (método A), tR 4,4 min (pureza: 100 %). CL/EM (método B): 279,0 (M-H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,0 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H).

Compuesto intermedio 5: 2-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil](metil)amino]butanoato de terc-butilo



Etapa 1: 3-fluoro-4-[(metilamino)metil]benzonitrilo

Se añadió una solución de 4-ciano-2-fluoro-bencilbromuro (15 g; 0,07 mol) en THF seco (50 ml) a la solución acuosa de metilamina al 40 % (400 ml) a 5-10 °C y se permitió la agitación durante 5 min. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniéndose el compuesto del título como un líquido de color marrón (10 g, 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,77 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

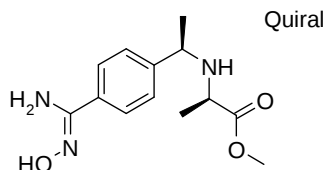
Etapa 2: 2-[(2-fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 3-fluoro-4-[(metilamino)metil]benzonitrilo y terc-butil-2-bromobutirato. Se aisló como un líquido incoloro (9,5 g; 71 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,80 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,85-3,70 (dd, J = 14,9, 32,1 Hz, 2H), 3,08-3,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,19 (3H, s), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,87-0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 3: 2-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil](metil)amino]butanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 2-[(2-fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo. Se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,72 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 3,77-3,62 (m, 2H), 3,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL/EM (método A) 307,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,3 min (pureza: 98,2 %).

Compuesto intermedio 6: N-[(1R)-1-[4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil]etil]-D-alaninato de metilo



Etapa 1: N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo

A 4-[(1R)-1-aminoetil]benzonitrilo (Haoyuan Chemexpress; 3,4 g; 23 mmol) en DMF (34 ml) se añadió bicarbonato sódico (3,9 g; 46 mmol) y 2-bromopropionato de metilo (2,8 ml; 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 75 °C. Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó tres veces con H₂O y

una vez con salmuera; a continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/heptano desde 5:95 hasta 25:75), obteniéndose N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo (primer compuesto eluido) como un sólido de color blanco (2,1 g; 40 %) y N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo (segundo compuesto eluido) como un sólido de color naranja (2,3 g; 43 %).

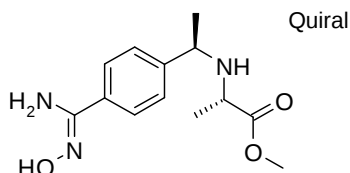
N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,75 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 233,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 1,58 min (pureza: 70,7 %).

N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo: RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,86 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 233,0 (M+H), n.d (M-H). HPLC (método A), tR 1,49 min (pureza: 72,4 %).

Etapla 2: N-[(1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil]-D-alaninato de metilo

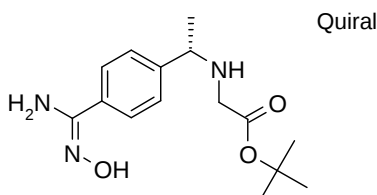
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo. Se aisló como un aceite amarillento (2,3 g; 93 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 3,72-3,57 (m, 4H), 3,03-2,82 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 266,1 (M+H) $^+$.

Compuesto intermedio 7: N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo (síntesis descrita en el compuesto intermedio 6, etapa 1). Se aisló como un aceite de color amarillo (2,1 g; 80 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método A): 266,1 (M+H) $^+$.

Compuesto intermedio 8: N-[(1S)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil]glicinato de terc-butilo



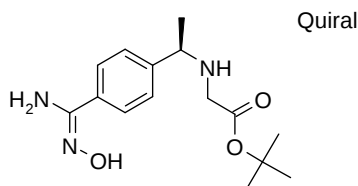
Etapla 1: N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzonitrilo (Haoyuan Chemexpress) y bromoacetato de terc-butilo. Se aisló como un aceite de color amarillo (1,3 g; 73 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 233,0 (M+H) $^+$.

Etapla 2: N-[(1S)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil]glicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo y se aisló como una espuma de color blanco (1,3 g; 87 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,76 (sa, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 9: N-[(1R)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil]glicinato de terc-butilo



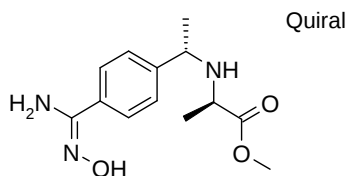
Etapa 1: N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 4-[(1R)-1-aminoetil]benzonitrilo (Haoyuan Chemexpress) y bromoacetato de terc-butilo, y se aisló como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC (método A), t_R 2,77 min (pureza: 99,4 %).

Etapa 2: N-((1R)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo y se aisló como un aceite de color amarillo (800 mg; 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,76 (sa, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 10: N-((1S)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)-D-alaninato de metilo



Etapa 1: N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo y N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo

A 4-[(1S)-1-aminoetil]benzonitrilo (Haoyuan Chemexpress; 1 g; 6,8 mmol) en DMF (15 ml) se añadió bicarbonato sódico (1,2 g; 14 mmol) y 2-bromopropionato de metilo (0,84 ml; 7,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 75 °C. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó tres veces con H₂O y una vez con salmuera; a continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/heptano desde 5:95 hasta 25:75), obteniéndose N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo (primer compuesto eluido) como un sólido de color amarillo pálido (480 mg; 30 %) y N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo (segundo compuesto eluido) como un sólido de color amarillo (470 mg; 30 %).

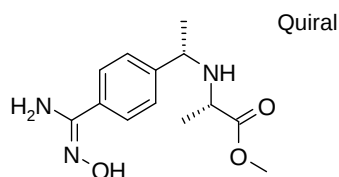
N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 233,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 1,57 min (pureza: 79 %).

N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,85 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 233,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 1,52 min (pureza: 89,2 %).

Etapa 2: N-((1S)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)-D-alaninato de metilo

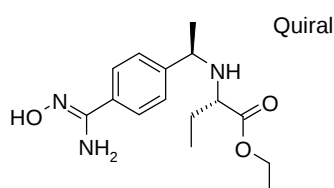
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de metilo. Se aisló como un aceite incoloro (500 mg; 93 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,76 (sa, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,27-3,12 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 266,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 11: N-((1S)-1-{4-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil}etil)-L-alaninato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-L-alaninato de metilo (síntesis descrita en el compuesto intermedio 10, etapa 1). Se aisló como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,75 (sa, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL/EM (método A): 266,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 12: (2S)-2-[[[(1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil]amino]butanoato de etilo



Etapa 1: (2S)-2-[[[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo y (2R)-2-[[[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 4-[(1R)-1-aminoetil]benzonitrilo (Haoyuan Chemexpress) y 2-bromobutirato de etilo. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc/heptano desde 5:95 hasta 25:75), obteniéndose (2S)-2-[[[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo (segundo compuesto eluido) como un aceite incoloro (345 mg; 19 %) y (2R)-2-[[[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo (primer compuesto eluido) como un aceite incoloro (460 mg; 26 %).

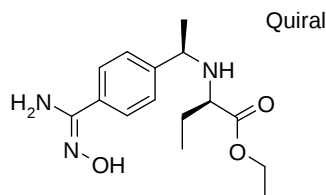
(2S)-2-[[[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,07 (t, J=7,1 Hz, 3H), 0,82 (t, J=7,4 Hz, 3H). CL/EM (método B): 261,0 (M+H)⁺.

(2R)-2-[[[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,09 (c, J=7,01 Hz, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,17 (t, J=7,1 Hz, 3H), 0,82 (t, J=7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 261,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,17 min (pureza: 99 %).

Etapa 2: (2S)-2-[[[(1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil]amino]butanoato de etilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de (2S)-2-[[[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo y se aisló como un aceite incoloro (330 mg; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,76 (sa, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (t, J=7,1 Hz, 3H), 0,82 (t, J=7,4 Hz, 3H). CL/EM (método B): 294,0 (M+H)⁺.

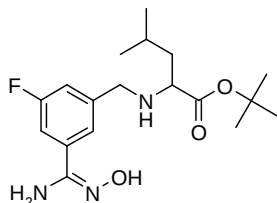
Compuesto intermedio 13: (2R)-2-[[[(1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil]amino]butanoato de etilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de (2R)-2-[[[(1R)-1-(4-cianofenil)etil]amino]butanoato de etilo (síntesis descrita en el compuesto intermedio 12, etapa 1) y se aisló como

un sólido (480 mg; 93 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,76 (sa, 2H), 4,10 (c, 2H, J=7,1 Hz), 3,63 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 6H), 0,81 (t, J=7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 294,0 (M+H) $^+$.

Compuesto intermedio 14: 2-([3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil]amino)-4-metilpentanoato de etilo



5

Etapla 1: 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo

Se recogió 3-fluoro-5-metilbenzonitrilo (Hognda Trading; 100 g; 0,74 mol) en acetonitrilo (1 l) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron N-bromosuccinimida (105 g; 0,59 mol) y AIBN (2,4 g; 0,014 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se concentró. El residuo se diluyó, se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. La succinimida precipitada se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto sin procesar como un aceite de color amarillo (90 g). Se recogió en éter de petróleo (200 ml) y se enfrió a -20 °C con agitación durante 30 minutos. El precipitado sólido se filtró y se secó para obtener el producto del título como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 4,72 (s, 2H). HPLC (método A), tR: 4,17 min (pureza: 99,4 %).

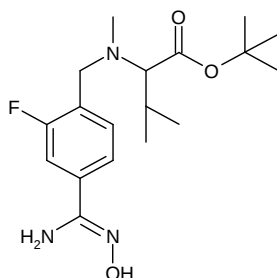
Etapla 2: 2-[(3-ciano-5-fluorobencil)amino]-4-metilpentanoato de terc-butilo

A 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo (4,0 g; 0,02 mol) en DMF seco (40 ml) se añadió bicarbonato sódico (3,9 g; 0,046 mol) y clorhidrato de etil éster terc-butílico de D-leucina (4,2 g; 0,019 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía usando éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,60 (sa, 1H), 1,97-1,71 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,86 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).

Etapla 3: 2-([3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil]amino)-4-metilpentanoato de etilo

A 2-[(3-ciano-5-fluorobencil)amino]-4-metilpentanoato de terc-butilo (3,0 g; 9,4 mmol) en etanol (30 ml) se añadió hidroxilamina (1,2 ml; 0,019 mol) y se agitó a 0 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía usando éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (2,3 g; 70 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,73 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,75 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,38 (sa, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (dd, 2H), 0,96 (d, 3H), 0,87 (d, 3H). CL/EM (método B) 354,3 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR: 2,96 min (pureza 98,3 %).

Compuesto intermedio 15: N-[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil]-N-metilvalinato de terc-butilo



Etapla 1: 2-amino-3-metilbutanoato de terc-butilo

A una solución en agitación de DL-valina (25 g; 0,213 mol) en acetato de terc-butilo (250 ml) a 0 °C, se añadió por partes HClO₄ (64,2 g; 0,320 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 36 h a TA. Se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico al 10 % (2 × 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un líquido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,31 (sa, 2H), 3,62(d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,44(s, 9H), 0,95 (m, 6H).

Etapa 2: 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]-3-metilbutanoato de terc-butilo

A una solución en agitación de 2-amino-3-metilbutanoato de terc-butilo (8,5 g; 0,05 mol) en DMF seco (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de 4-ciano-2-fluoro-bencilo (FluoroChem Ltd, 9,4 g; 0,044 mol) y NaHCO₃ (10,2 g; 0,12 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadió agua (70 ml) y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 × 100 ml) y el solvente se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,77 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 3,85-3,79 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,86 (m, 6H).

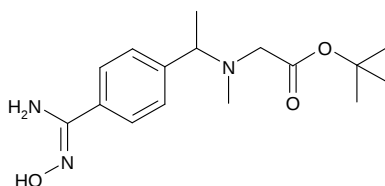
Etapa 3: 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]-3-metilbutanoato de terc-butilo

Se añadió gota a gota 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]-3-metilbutanoato de terc-butilo (7,2 g; 0,023 mol) en DMF (20 ml) a una solución en agitación de hidruro sódico (2,2 g; 0,047 mol) en DMF seco (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a TA. A continuación se añadió yoduro de metilo (6 ml; 0,094 mol) gota a gota a 0 °C y se dejó agitando la mezcla durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se detuvo en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 × 100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,80 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 15 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,92-0,83 (m, 6H).

Etapa 4: N-[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil]-N-metilvalinato de terc-butilo

A una solución en agitación de 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]-3-metilbutanoato de terc-butilo (3,4 g; 0,011 mol), en etanol (30 ml) se añadió hidroxilamina acuosa al 50 % (1,4 ml; 0,021 mol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido se recrystalizó con acetato de etilo (5 ml), se filtró y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 3,71 (d, J=14,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J=14,2 Hz, 1H), 2,66 (d, J=10,7 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,91-0,81 (m, 6H). CL/EM (método B) 354,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 2,66 min (pureza 98,6 %).

Compuesto intermedio 16: N-(1-[4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil]etil)-N-metilglicinato de terc-butilo



Etapa 1: 4-[1-(metilamino)etil]benzonitrilo

Se añadió 4-acetilbenzonitrilo (5,0 g; 34 mmol), metilamina (20,5 ml; 2 M; 41 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (5,6 ml; 18,9 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Se añadió borohidruro sódico (5,5 g; 145 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió una solución de hidróxido de amonio al 25 % (100 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1h30. A continuación, se filtró a través de un relleno de celite que se lavó 3 veces con EtOAc. El filtrado se vertió en un embudo de decantación y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (5,4 g; 97 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

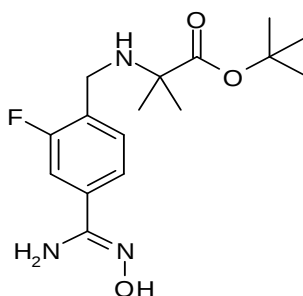
Etapa 2: N-[1-(4-cianofenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 4-[1-(metilamino)etil]benzonitrilo y bromoacetato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,89 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 2,83 min (pureza: 96,8 %).

Etapa 3: N-(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[1-(4-cianofenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo y se aisló como un polvo de color blanco (2,68 g; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,80 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 308,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,33 min (pureza: 88,5 %).

Compuesto intermedio 17: 2-({4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo



Etapa 1: 2-(bencilamino)-2-metilpropanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de terc-butyl-2-bromoisobutirato y bencilamina. Se aisló como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,30-7,26 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,20 (s, 6H).

Etapa 2: 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butilo

A la solución de 2-(bencilamino)-2-metilpropanoato de terc-butilo (20 g; 0,08 mol) en acetato de etilo (1 l) se añadió el catalizador de paladio-carbono (10 %; 2,2 g). La mezcla resultante se puso bajo presión de hidrógeno de 5 Kg/cm² a TA durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título como un líquido de color verde pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,38 (sa, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,14-1,11 (d, J=10,7 Hz, 6H).

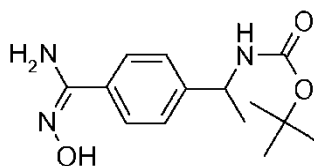
Etapa 3: 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butilo y bromuro de 4-ciano-2-fluoro bencilo. El compuesto del título se aisló como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,78-7,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 3,70-3,68 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,19 (s, 6H).

Etapa 4: 2-({4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo y se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,71 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,41(s, 9H), 1,20 (s, 6H). CL/EM (método B) 326,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 2,25 min (pureza: 99,4 %).

Compuesto intermedio 18: (1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)carbamato de terc-butilo



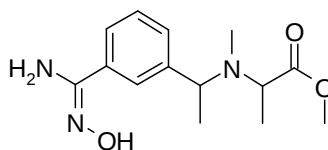
Etapla 1: [1-(4-cianofenil)etil]carbamato de terc-butilo

Se preparó una solución de 4-(1-amino-etil)-benzonitrilo (Ukrorgsynthesis Ltd; 2 g; 11 mmol) y N,N-diisopropietilamina (2,2 ml; 13,1 mmol) en ACN (30 ml). Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,9 g; 13,1 mmol) en ACN (10 ml) a 0 °C y la solución resultante se agitó a TA durante toda la noche. El solvente se concentró y la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (100 ml) y se lavó con H₂O (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida permitió obtener el compuesto del título como una pasta de color amarillo (2,2 g, 82 %). CL/EM (método B): 246,9 (M+H)⁺, 245,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 1,20 min (pureza: 100 %).

Etapla 2: (1-[4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil]etil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de [1-(4-cianofenil)etil]carbamato de terc-butilo y se aisló como un polvo de color blanco (2,3 g; 94 %). CL/EM (método B) 280,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,11 min (pureza: 99,6 %).

15 Compuesto intermedio 19: N-(1-[3-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil]etil)-N-metilalaninato de metilo



Etapla 1: 3-[1-(metilamino)etil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento usado para el compuesto intermedio 16, etapa 1, partiendo de 3-acetilbenzonitrilo. Se aisló como un aceite incoloro (1 g; 92 %). HPLC (método A), tR 1,54 min (pureza: 74 %).

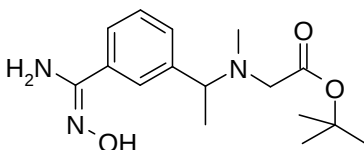
Etapla 2: N-[1-(3-cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 3-[1-(metilamino)etil]benzonitrilo y 2-bromopropionato de metilo, obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR 1,54 min (pureza: 74 %).

25 Etapla 3: N-(1-[3-[(hidroxiamino)(imino)metil]fenil]etil)-N-metilalaninato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[1-(3-cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo y se aisló como un aceite incoloro (330 mg; 88 %). CL/EM (método B): 280,0 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 20: N-(1-[3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil]etil)-N-metilglicinato de terc-butilo



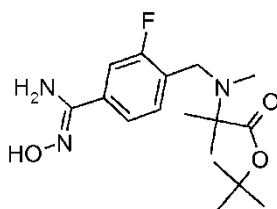
30 Etapla 1: N-[1-(3-cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 3-[1-(metilamino)etil]benzonitrilo (compuesto intermedio 19, etapa 1) y bromoacetato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR 2,42 min (pureza: 100 %).

Etapa 2: N-(1-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[1-(3-cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo y se aisló como un aceite pegajoso incoloro (1,43 g; 98 %). CL/EM (método B): 308,1 (M+H)⁺. HPLC (método A): 1,78 min (pureza: 78,4 %).

Compuesto intermedio 21: 2-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil](metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo



10

Etapa 1: 3-fluoro-4-[(metilamino)metil]benzonitrilo

- 15 Se añadió una solución de 4-ciano-2-fluoro-bencilbromuro (FluoroChem Ltd; 16 g; 74 mmol) en THF seco (50 ml) a una solución acuosa de metilamina al 40 % (700 ml) a 5-10 °C y se permitió la agitación durante 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y el solvente se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniéndose (12,0 g, 95 %) el compuesto del título como un líquido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,79-7,75 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

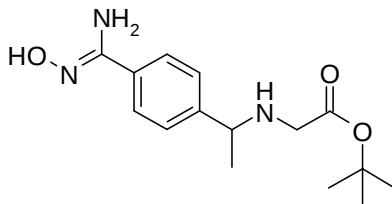
Etapa 2: 2-[(2-fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 3-fluoro-4-[(metilamino)metil]benzonitrilo y terc-butil-2-bromoisobutirato. Se aisló como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,78-7,76 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,27 (s, 6H).

Etapa 3: 2-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil](metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 2-[(2-fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo y se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,71 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (s, 6H). CL/EM (método B): 340,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 2,14 min (pureza: 98,1 %).

Compuesto intermedio 22: N-(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo



Etapa 1: N-[1-(4-cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo

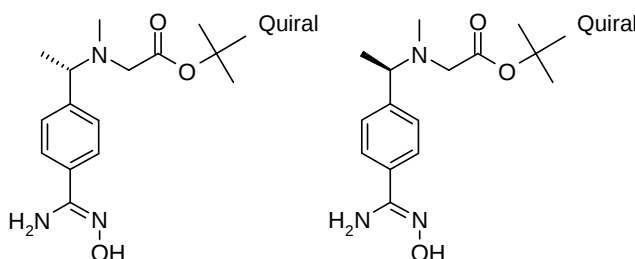
- 30 Se disolvieron 4-acetilbenzonitrilo (500 mg; 3,4 mmol; 1 eq.) y glicinato de terc-butilo (588 mg; 4,5 mmol) en tolueno (10 ml). Se añadió AcOH (103 µl; 1,7 mmol). La mezcla se agitó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante toda la noche. Los solventes se evaporaron y el N-[1-(4-cianofenil)etiliden]glicinato de terc-butilo (889 mg; 3,4 mmol) resultante se disolvió en MeOH (18 ml). Se añadió borohidruro sódico (390 mg; 10,3 mmol) por partes, dando lugar a una reacción exotérmica (reflujo). La reacción se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron. El residuo sin procesar se resuspendió en EtOAc, se lavó con solución saturada de NH₄Cl, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los solventes, el aceite amarillo
- 35

resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 261,0 (M+H)⁺. HPLC (método A): 2,77 min (pureza: 98,2 %).

Etapla 2: N-(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[1-(4-cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo y se aisló como una espuma incolora (290 mg; 94 %). CL/EM (método B): 294,1 (M+H)⁺. HPLC (método A): 1,31 min (pureza: 100 %)

Compuesto intermedio 23: N-((1S)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo y compuesto intermedio 24: N-((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo



- 10 Etapla 1: N-[1-(4-cianofenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo

Se añadió 4-acetilbenzonitrilo (5,0 g; 34 mmol), metilamina (21 ml; solución 2,00 M en THF; 42 mmol) e isopropóxido de titanio (5,6 ml; 19 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA. Se añadió borohidruro sódico (5,5 g; 145 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. Se añadió una solución de hidróxido de amonio al 25 % (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h30min. A 15 continuación, se filtró a través de un relleno de celite que se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se disolvió, a continuación, en CH₃CN (41 ml). Se añadieron carbonato potásico (10,3 g; 74 mmol) y bromoacetato de terc-butilo (5,5 ml; 37 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h30min. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se 20 concentró, obteniéndose un aceite que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) □ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,89 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 275,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,83 min (pureza: 96,8 %).

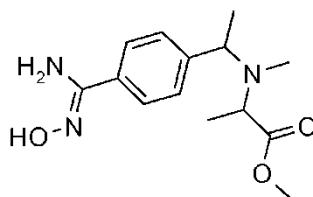
- 25 Etapla 2: N-((1S)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo y N-((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo

Los dos compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[1-(4-cianofenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo (1,4 g; 5,1 mmol) obtenido en la etapa 1, obteniéndose 1,6 g (cuantitativo) de un sólido de color blanco. Se purificó mediante HPLC quiral en una columna Chiralcell OJ-H 250mmX20mmX5uM (eluida con isopropanol/heptano (v:v = 15:85) a una velocidad de 8,0 ml/min) obteniéndose N- 30 ((1S)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo (segundo compuesto eluido) como un sólido de color blanco (677 mg; 48 %) y N-((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo (primer compuesto eluido) como un sólido de color blanco (606 mg; 43 %).

N-((1S)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,80 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CL/EM (método B): 308,2 (M+H)⁺. 35 HPLC (método B), t_R 12,55 min (pureza: 100,0 %). [α]_D²⁵ = -52,8 (c 0,90, EtOH).

N-((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilglicinato de terc-butilo: RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,80 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CL/EM (método A): 308,2 (M+H)⁺. 40 HPLC (método B), t_R 8,99 min (pureza: 100,0 %). [α]_D²⁵ = 50,5 (c 1,13, EtOH).

Compuesto intermedio 25: N-(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)-N-metilalaninato de metilo



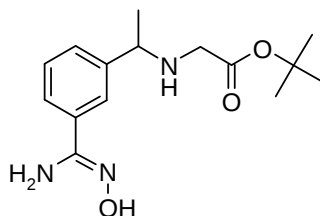
Etapla 1: N-[1-(4-cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo

Se añadió 4-acetilbenzonitrilo (5,0 g; 34 mmol), metilamina (21 ml; solución 2,00 M en THF; 42 mmol) e isopropóxido de titanio (5,6 ml; 19 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA. Se añadió borohidruro sódico (5,5 g; 145 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 h. Se añadió una solución de hidróxido de amonio al 25 % (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h30. A continuación, se filtró a través de un relleno de celite que se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se disolvió, a continuación, en CH₃CN (15 ml). Se añadieron carbonato potásico (3,8 g; 27 mmol) y 2-bromopropionato de metilo (1,5 ml; 13,7 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h30. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,83-7,76 (m, 2H), 7,54 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,94-3,79 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 0,5H), 3,63-3,59 (m, 3H), 3,35-3,26 (m, 0,5H), 2,20 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 1,30-1,23 (m, 3H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H). CL/EM (método B): 247,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,51 min (pureza: 70,1 %).

Etapla 2: N-(1-{4-[amino(hidroxiimino)metil] fenil}etil)-N-metilalaninato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[1-(4-cianofenil)etil]-N-metilalaninato de metilo. Se aisló como un aceite incoloro (113 mg; cuantitativo). CL/EM (método B): 280,1 (M+H)⁺.

20 Compuesto intermedio 26: N-(1-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo



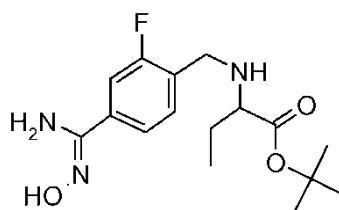
Etapla 1: N-[1-(3-cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo

Se disolvieron 4-acetilbenzonitrilo (1,0 g; 6,9 mmol) y glicinato de terc-butilo (1,2 g; 9,0 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla se agitó a reflujo con una trampa Dean-Stark. Se añadió AcOH (207 μ l; 3,4 mmol) y la mezcla se calentó adicionalmente durante toda la noche. Los solventes se evaporaron. El producto sin procesar se disolvió en MeOH (35 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió borohidruro sódico (781 mg; 21 mmol) por partes. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó con agitación a TA durante toda la noche. Los solventes se evaporaron. El residuo sin procesar se resuspendió en EtOAc, se lavó con solución saturada de NH₄Cl, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los solventes, el aceite amarillo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose 716 mg del compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 261,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,79 min (pureza: 99,2 %).

Etapla 2: N-(1-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)glicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-[1-(3-cianofenil)etil]glicinato de terc-butilo (716 mg; 2,8 mmol) obtenido en la etapa 1. Se aisló como una espuma incolora (646 mg; 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,58 (sa, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,73 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CL/EM (método B): 294,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,77 min (pureza: 97,3 %).

Compuesto intermedio 27: 2-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)butanoato de terc-butilo



Etapas 1: 2-aminobutanoato de terc-butilo

- 5 A una solución de terc-butyl-2-bromobutirato (10 g; 44,8 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió una solución de hidróxido de amonio al 25 % (800 ml) a TA. La reacción se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a baja temperatura (35-38 °C). Se extrajo con DCM (3 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniéndose el compuesto del título (6,2 g; 85 %) como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3,09-3,06 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H) 1,46 (s, 9H), 0,96-0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

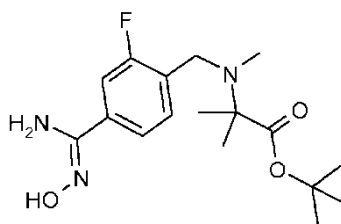
Etapas 2: 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]butanoato de terc-butilo

- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 4-ciano-2-fluorobencilbromuro (Fluorochem, 8,2 g, 38 mmol) y 2-aminobutanoato de terc-butilo (6,2 g, 38 mmol) obtenido en la etapa 1. Se aisló como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,79-7,76 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,68-7,67 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 3,84-3,79 (m, 1H) 3,71-3,66 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,87-0,83 (m, 3H).

- 15 **Etapas 3: 2-[(4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil)amino]butanoato de terc-butilo**

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]butanoato de terc-butilo obtenido en la etapa 2 y se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,72 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H) 5,85 (s, 2H), 3,75-3,72 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,64-3,60 (d, J = 14 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,86-0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL/EM (método B): 326,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,140 min (pureza: 98,6 %).

Compuesto intermedio 29: 2-[(4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil)(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo



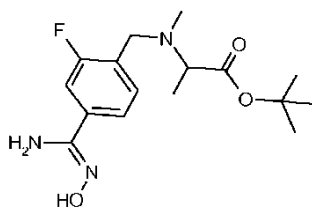
Etapas 1: 2-[(2-fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 3-fluoro-4-[(metilamino)metil]benzonitrilo y terc-butyl-2-bromoisobutirato. Se aisló como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,77 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,27 (s, 6H).

Etapas 2: 2-[(4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil)(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo

- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 2-[(2-fluoro-4-isocianobencil)(metil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo y se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,71 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (s, 6H). CL/EM (método A) 340,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,14 min (pureza: 98 %).

Compuesto intermedio 30: 2-[(4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo



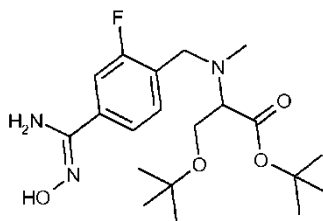
Etapa 1: 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 3-fluoro-4-[(metilamino)metil]benzonitrilo y terc-butil-2-bromopropionato. Se aisló como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,80-7,77 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 3,83-3,70 (dd, 2H), 3,35-3,32 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,19 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil](metil)amino]propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo y se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,33-3,10 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CL/EM (método A) 326,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 2,05 min (pureza: 98,3 %).

Compuesto intermedio 31: N-{4-[(amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-O-(terc-butil)-N-metilserinato de terc-butilo



Etapa 1: 3-terc-butoxi-2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]propanoato de terc-butilo

A una solución en agitación de 4-ciano-2-fluoro-bencilbromuro (5 g; 0,024 mol) y bicarbonato sódico (3,9 g; 0,047 mol) en DMF seco (50 ml), se añadió clorhidrato de éster terc-butílico de o-terc-butil-L-serina (6 g; 0,024 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La masa de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un líquido incoloro (6,7 g; 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,77 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 3,90-3,74 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,17 (s, 9H).

Etapa 2: 3-terc-butoxi-2-[(4-ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo

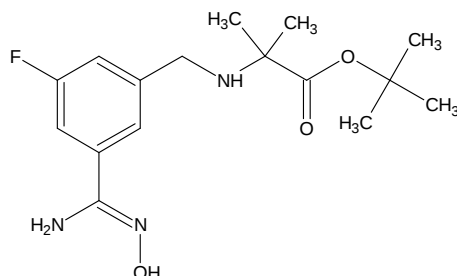
A una suspensión en agitación de hidruro sódico (1,8 g; 0,038 mol) en DMF seco (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota 3-terc-butoxi-2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]propanoato de terc-butilo (6,7 g; 0,019 mol) en DMF (20 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 20 min a TA. A continuación se añadió yoduro de metilo (3,5 ml; 0,0057 mol) gota a gota a 0 °C y la mezcla se dejó agitando durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se detuvo en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 × 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,78 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,81-3,70 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,08 (s, 9H).

Etapa 3: N-{4-[(amino(hidroxiimino)metil)-2-fluorobencil]-O-(terc-butil)-N-metilserinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 3-terc-butoxi-2-[(4-ciano-2-fluorobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo y se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆,

400 MHz) δ 9,72 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 3,80 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,26 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,09 (s, 9H). CL/EM (método A) 398,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,13 min (pureza 94,9 %).

Compuesto intermedio 32: 2-([3-amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil)amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo



Etapas 1: 3-(aminometil)-5-fluorobenzonitrilo

A 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo (compuesto intermedio 14; etapa 1; 10 g; 0,47 mol) en THF (50 ml) se añadió solución de hidróxido de amonio al 25 % (2,0 l). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C. A continuación se enfrió hasta TA y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un líquido ligeramente amarillo (5 g; 71 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,6 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 0,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,74 (d, 2H), 1,97 (s, 2H). CL/EM (método A) 151,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 0,88 min (pureza 98 %).

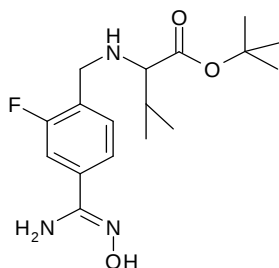
Etapas 2: 2-[(3-ciano-5-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de 3-(aminometil)-5-fluorobenzonitrilo y 2-bromoisobutirato, obteniéndose el compuesto del título como un líquido de color amarillo claro (5 g; 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,67 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,67 (d, 2H), 2,67 (t, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,19 (s, 6H). CL/EM (método A) 293,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 2,29 min (pureza: 99,7 %).

Etapas 3: 2-([3-amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil)amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 2-[(3-ciano-5-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo y se aisló como un sólido de color blanco (5,1 g; 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,39 (d, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (s, 6H). CL/EM (método A) 326,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 2,26 min (pureza: 98,7 %).

Compuesto intermedio 33: 2-([4-amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil)amino)-3-metilbutanoato de terc-butilo



Etapas 1: 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]-3-metilbutanoato de 1-terc-butilo

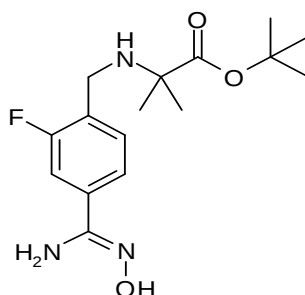
A una solución en agitación de 2-amino-3-metilbutanoato de terc-butilo (Bachem; 6,3 g; 0,036 mol) en DMF seco (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-ciano-2-fluorobencilbromuro (6,2 g; 0,029 mol) y NaHCO₃ (6,09 g; 0,073 mol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Se añadió agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y el solvente se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de

petróleo/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,78 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,88-0,84 (m, 6H).

Etapla 2: 2-({4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)-3-metilbutanoato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]-3-metilbutanoato de terc-butilo y se aisló como un sólido de color blanco. CL/EM (método A) 340,3 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR: 2,47 min (pureza: 98,7 %).

Compuesto intermedio 34: 2-({4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo



10

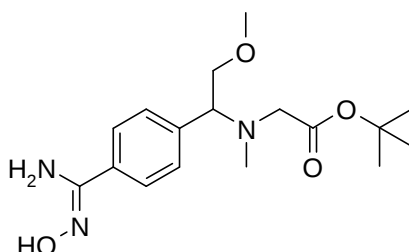
Etapla 1: 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo

- 15 A una solución en agitación de 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butilo (Bachem; 7,9 g; 0,05 mol) en DMF seco (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-ciano-2-fluoro-bencilbromuro (10,6 g; 0,05 mol) y NaHCO_3 (8,3 g; 0,099 mol) como un sólido. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70 °C. Se añadió agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 $\times$ 100 ml) y el solvente se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120 mesh) y éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 3,69 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,19 (s, 6H).

- 20 Etapla 2: 2-({4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}amino)-2-metilpropanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 2-[(4-ciano-2-fluorobencil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo y se aisló como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,71 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (s, 6H). CL/EM (método A) 326,3 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR: 2,26 min (pureza: 99,4 %).

- 25 **Compuesto intermedio 35: 2-((1-(4-(N'-hidroxicarbamimidóil)fenil)-2-metoxietil)(metil)amino)acetato de terc-butilo**



Etapla 1: 4-(2-metoxiacetóil)benzonitrilo

- 30 Se añadió cloruro de *iso*-propilmagnesio (solución 2 M en THF; 3,0 ml; 6,0 mmol) a una solución enfriada en hielo de 4-yodobenzonitrilo (1,2 g; 5,0 mmol) en THF anhidro (10 ml). Esta solución se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota a una solución enfriada (-78 °C) de *N*-2-dimetoxi-*N*-metilacetamida (0,998 g; 7,50 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura

durante 1 hora y después a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató a continuación con una solución acuosa de sulfato de hidrógeno de potasio al 10 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (3:2) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06-8,04 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

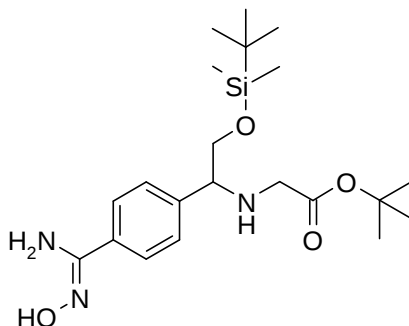
Etapla 2: 2-((1-(4-cianofenil)-2-metoxietil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se agitó una solución de 4-(2-metoxiacetilo)benzonitrilo (0,338 g; 1,93 mmol) y éster *terc*-butílico de glicina (0,382 mg; 2,90 mmol) en DCM/MeOH (1:1; 10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro sódico (0,182 g; 2,90 mmol) y ácido acético (0,166 ml; 2,90 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadieron paraformaldehído acuoso (0,787 ml) y cianoborohidruro sódico (0,182 g; 2,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y, a continuación, se vertió a través de una frita hidrófoba. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (3:2) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,62-7,61 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Etapla 3: 2-((1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)-2-metoxietil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se calentó a 80 °C durante 18 horas una solución de 2-((1-(4-cianofenil)-2-metoxietil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (0,136 g; 0,45 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (0,137 ml; 2,24 mmol) en etanol (2 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,141 g; 93 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H), 6,70 (sa, 1H), 4,84 (sa, 2 H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Compuesto intermedio 36: 2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(4-(N'-hidroxicarbamimidoil)fenil)etilamino)acetato de terc-butilo



Etapla 1: 4-(2-hidroxiacetilo)benzonitrilo

Se añadió ácido trifluoroacético (3,5 ml; 47,1 mmol) a una solución de 4-acetilbenzonitrilo (3,40 g; 23,4 mmol) y [bis-(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (20,1 g; 46,7 mmol) en acetonitrilo/agua (5:1; 300 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM y carbonato de potasio acuoso al 10 %. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (10:1 a 4:1) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,91 (d, J = 2 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 2,0 Hz, 2H).

Etapla 2: 2-(1-(4-cianofenil)-2-hidroxiethylamino)acetato de terc-butilo

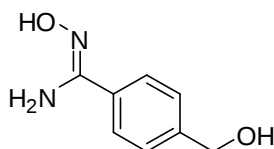
Se agitó una solución de 4-(2-hidroxiacetilo)benzonitrilo (0,730 g; 4,53 mmol) y éster *terc*-butílico de glicina (0,896 mg; 6,80 mmol) en DCM/MeOH (1:1; 12 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro sódico (0,342 g; 6,80 mmol) y ácido acético (0,389 ml; 6,80 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y, a continuación, se vertió a través de una frita hidrófoba. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (3:2) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,32 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-(4-cianofenil)etilamino)acetato de terc-butilo

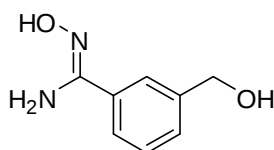
Se añadió cloruro de t-butildimetilsililo (0,579 g; 3,84 mmol) e imidazol (0,261 g; 3,83 mmol) a una solución de 2-(1-(4-cianofenil)-2-hidroxietilamino)acetato de *terc*-butilo (0,709 g; 2,56 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (10:1) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,63-7,61 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,23 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,53 (sa, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

10 Etapa 4: 2-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-(4-(N'-hidroxicarbamimidóil)fenil)etilamino)acetato de terc-butilo

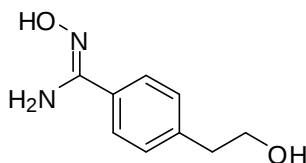
Se calentó a 70 °C durante 18 horas una solución de 2-(2-(terc-butildimetilsililo)-1-(4-cianofenil)etilamino)acetato de *terc*-butilo (0,496 g; 1,27 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (0,389 ml; 6,49 mmol) en etanol (5 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,566 g; 100 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (sa, 1H), 4,84 (sa, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,25 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,60 (sa, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Compuesto intermedio 37: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)benzenocarboximidamida

A una solución de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (11,05 g; 83,08 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió hidroxilamina (27,4 ml; 415 mmol) (50 % en agua) y la mezcla se calentó a 74 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en una placa de cristalización y se evaporó el solvente. El residuo se lavó con cantidades abundantes de EtOAc, MeOH seco y MeCN seco que se filtró a través de una frita hidrófoba y se eliminó el solvente al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (13,1 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

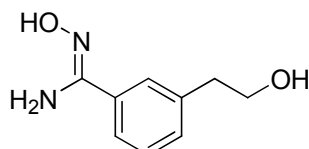
Compuesto intermedio 38: N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencimidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 37, pero empezando a partir de 3-(hidroximetil)benzonitrilo (8,4 g; 63,4 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (9,2 g; 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,35 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 5,82 (s, 2H), 5,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H).

Compuesto intermedio 39: N'-hidroxi-4-(hidroxietil)benzenocarboximidamida

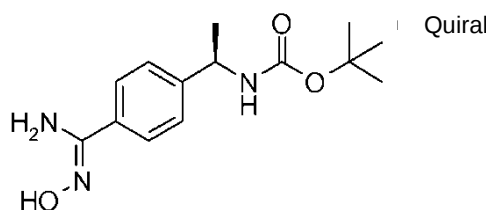
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 37, pero empezando a partir de 4-(hidroxietil)benzonitrilo (2,4 g; 16,5 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,0 g; 99 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,75-4,69 (m, 1H), 3,64 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H). CL/EM (método B): 181 (M+H) $^+$. HPLC (método I), tR 8,15 min (pureza: 98,7 %).

Compuesto intermedio 40: N'-hidroxi-3-(hidroxietil)bencenocarboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 37, pero empezando a partir de 3-(hidroxietil)benzonitrilo (9,1 g; 6,2 mmol) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,1 g; 94 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,1 Hz, 2H). CL/EM (método B): 181 (M+H) $^+$. HPLC (método I), tR 8,26 min (pureza: 99,9 %).

Compuesto intermedio 41: ((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)carbamato de terc-butilo



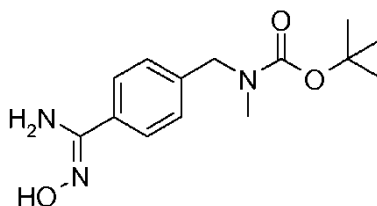
Etapas 1: [(1R)-1-(4-cianofenil)etil]carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 5 bocas (2,5 l), colocado bajo atmósfera de nitrógeno, equipado con agitador mecánico, termómetro y embudo de decantación, se preparó una solución de 4-((R)-1-amino-etil)-benzonitrilo (81,30 g; 556,13 mmol; 1,0 eq.) en DCM (500 ml) y se enfrió a 5 °C. Se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (121,38 g; 556,13 mmol; 1,0 eq.) en DCM (400 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 5 y 10 °C. Apareció un precipitado después de ~20 minutos, pero se volvió a disolver posteriormente. El baño refrigerante se retiró después de 2 h. Transcurridas 5,5 h, la mezcla de reacción se lavó con HCl 0,1 N ac. (300 ml), agua (300 ml) y una mezcla de agua (250 ml)/NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (139,43 g; rendimiento cuantitativo). CL/EM (método B): 246,9 (M+H) $^+$, 244,9 (M-H) $^-$. HPLC (método A), tR 3,89 min (pureza: 98,8 %).

Etapas 2: ((1R)-1-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de [(1R)-1-(4-cianofenil)etil]carbamato de terc-butilo y se aisló como un polvo de color blanco (139,2 g; 89 %). CL/EM (método B) 279,9 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 2,10 min (pureza: 99,7 %).

Compuesto intermedio 42: {3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}metilcarbamato de terc-butilo



Etapas 1: 3-[(metilamino)metil]benzonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas (250 ml), colocado bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de 3-(bromometil)benzonitrilo (5 g; 25,5 mmol; 1 eq.) en THF anhidro (20 ml) en metilamina (63,76 ml; 2 M; 127,52 mmol; 5 eq.) (solución 2 M en THF) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se observó algo de bis-bencilación (7 %). La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió con DCM y se evaporó de nuevo para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (3,78 g; rendimiento cuantitativo). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. CL/EM (método B) 146,8 (M+H)⁺.

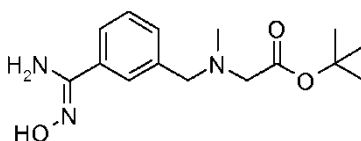
Etapas 2: (3-cianobencil)metilcarbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo (100 ml), colocado bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución de 3-[(metilamino)metil]benzonitrilo sin procesar (3,78 g; 23,79 mmol; 1 eq.) en DCM (37,80 ml) y se enfrió en un baño de hielo; a continuación se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (5,19 g; 23,79 mmol; 1 eq.) en DCM (18,90 ml) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó entre 0 °C y TA durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo (6,87 g). Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano/EtOAc desde 90:10 hasta 70:30), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro (5,13 g; 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,76 (ddd, J = 6,9, 1,9, 1,8, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,62 – 1,16 (m, 9H). HPLC (método A), tR 4,28min (pureza: 100,0 %).

Etapas 3: {3-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]bencil}metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de (3-cianobencil)metilcarbamato de terc-butilo y se aisló como un polvo de color blanco (4,95 g; 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,63 (s, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,29 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,6, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,59 – 1,24 (m, 9H). CL/EM (método B): 280,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,73 min (pureza: 99,9 %).

Compuesto intermedio 43: [{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}(metil)amino]acetato de terc-butilo



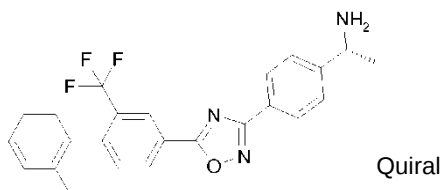
Etapas 1: [(3-cianobencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo

A una solución en agitación de clorhidrato de éster terc-butílico de sarcosina (8,1 g; 44,9 mmol) y trietilamina (17 ml; 122,4 mmol) en ACN (100 ml) se añadió por partes 3-(bromometil)benzonitrilo (8,0 g; 40,8 mmol) durante un periodo de 10 minutos a 0 °C. Después de estar en agitación a TA durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color verde pálido (9,0 g; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,72 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,54 (1H, m), 3,66 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,22 (3H, s), 1,41 (9H, s).

Etapas 2: [{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}(metil)amino]acetato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de [(3-cianobencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo. Se obtuvo como un polvo de color blanco (8,5 g; 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,57 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,53 (1H, m), 7,30 (2H, m), 5,75 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,15 (2H, s), 2,23 (3H, s), 1,41 (9H, s). CL/EM (método B): 294,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,31 min (pureza: 97,5 %).

Compuesto intermedio 44: (1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina



Etapas 1: [(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]carbamato de terc-butilo

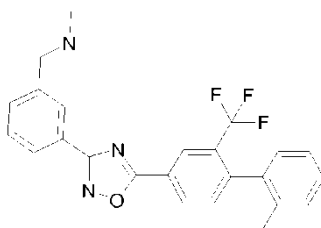
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas (250 ml), colocado bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución del compuesto intermedio 1 (10,03 g; 35,8 mmol; 1,0 eq.) y N-metilmorfolina (4,13 ml; 37,59 mmol; 1,05 eq.) en THF anhidro (100 ml) y se enfrió a 5 °C con un baño de hielo. Se añadió gota a gota clorofornato de isobutilo (4,66 ml; 35,8 mmol; 1,0 eq.) durante 2-3 minutos, manteniendo la temperatura entre 5 y 9 °C. Después de 1 h a 5 °C, se añadió el compuesto intermedio 41 durante 2-3 minutos. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (200 ml), luego se lavó con agua (2 × 100 ml), NaOH 0,1 N ac. (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío hasta ~35 g (aparecieron algunos cristales). La mezcla se diluyó sucesivamente con MTBE (30 ml, cristalización rápida), pentano (45 ml), MTBE (15 ml) y pentano (15 ml). El precipitado se filtró, se lavó con MTBE/pentano 1:1 (1x, 75 ml) y pentano (2x). Se secó al vacío (40 °C, 45 minutos). Se aisló [(1R)-1-(4-{(Z)-amino[([2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]carbonil)oxi]imino]-metil}fenil)etil]carbamato de terc-butilo como un polvo de color blanco (17,55 g, 91 %). CL/EM (método B): 542,3 (M+H)⁺. 540,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,58min (pureza: 99,6 %)

En un matraz de fondo redondo (500 ml), colocado bajo atmósfera de nitrógeno, se resuspendió [(1 R)-1-(4-{(Z)-amino[([2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]carbonil)oxi]imino]metil}fenil)etil]carbamato de terc-butilo (17 g; 31,39 mmol; 1,0 eq.) en tolueno (170 ml) y luego se calentó a 100 °C. Después de una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (19,06 g; rendimiento cuantitativo). En la siguiente etapa se usó este compuesto sin purificación adicional. CL/EM (método B): 582,4 (M+AcO)⁻. HPLC (método A), tR 6,57min (pureza: 99,1 %)

Etapas 2: (1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina

En un matraz de fondo redondo (500 ml) se preparó una solución de [(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]carbamato de terc-butilo (19 g; 30,85 mmol; 1 eq.) en AcOH (95 ml). A continuación se añadió cloruro de hidrógeno (9,09 ml; 92,54 mmol; 3 eq.) (32 % ac.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mayor parte de AcOH. El residuo se recogió con MTBE (300 ml) y se lavó con NaOH 3 N ac (300 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml). Las capas ac. se extrajeron con MTBE (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (13,13 g; rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,51 (d, J = 1,4, 1H), 8,47 (dd, J = 8,0, 1,4, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,44 - 7,22 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,4, 1H), 4,08 (c, J = 6,6, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,29 (d, J = 6,6, 3H). CL/EM (método B): 407,1 (M-NH₂)⁺. HPLC (método A), tR 4,37min (pureza: 99,8 %)

Compuesto intermedio 45: N-metil-1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-fenil)metanamina, sal clorhidrato



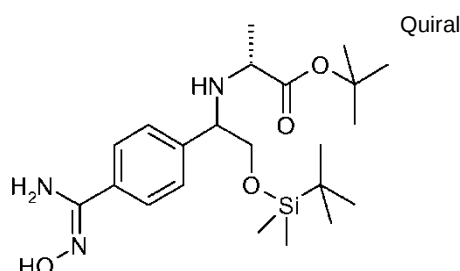
Etapas 1: metil(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil]carbamato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo (50 ml), colocado bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución del compuesto intermedio 1 (2,01 g; 7,16 mmol; 1 eq.) en THF anhidro (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió N-metilmorfolina (0,83 ml; 7,52 mmol; 1,05 eq.) seguido de clorofornato de isobutilo (0,93 ml; 7,16 mmol; 1 eq.). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. Se añadió el compuesto intermedio 42 (2,0 g; 7,16 mmol; 1 eq.) en una porción y se retiró el baño refrigerante. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. A continuación se diluyó con MTBE (40 ml) y se lavó con agua (30 ml), NaOH 0,1 N (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener 3,97 g de una espuma de color blanco. La espuma se recogió con tolueno (30 ml) y la solución resultante se calentó a 95 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener una pasta de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano/EtOAc desde 95:5 hasta 80:20). Se aisló el compuesto del título como un aceite incoloro (3,25 g; 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,53 (d, J = 1,4, 1H), 8,48 (dd, J = 8,0, 1,4, 1H), 8,15 - 7,96 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,3, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). CL/EM (método B): 541,4 (M+NH₄⁺). HPLC (método A), tR 6,95 min (pureza: 98,7 %).

Etapla 2: N-metil-1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanamina, sal clorhidrato

En un matraz de fondo redondo (100 ml) se preparó una solución de metil(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)carbamato de terc-butilo (3,12 g; 5,96 mmol; 1 eq.) en AcOH (18,72 ml) y, a continuación, se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico (2,93 ml de solución acuosa al 32 %; 29,80 mmol; 5,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite incoloro. Se añadió lentamente Et₂O (~40 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con Et₂O (3×), a continuación con pentano (3×) y se secó al vacío (40 °C, toda la noche). Se aisló el compuesto del título como un polvo de color blanco (2,44 g; 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,34 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,0, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,8, 1H), 7,83 (d, J = 7,8, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,4, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 424,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,45min (pureza: 99,7 %). Análisis elemental: [C₂₄H₂₀N₃O₃F₃-HCl] Corregido: C62,68 %,H4,60 %,N9,14 %,Cl7,71 %; Encontrado: C62,56 %,H4,76 %,N8,81 %,Cl7,45 %.

Compuesto intermedio 46: N-(1-{4-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]fenil}-2-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)etil)-D-alaninato de terc-butilo



Etapla 1: 2-hidroxi-1-(4-cianofenil)etanona

A una solución de 2-bromo-1-(4-cianofenil)etanona (15 g; 0,067 mol) en metanol (200 ml) se añadió formato sódico (13,6 g; 0,201 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo (60:40) como eluyente, obteniéndose (5,4 g; 50 %) el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,06-8,04 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 2H), 8,00-7,98 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 2H), 5,27-5,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,82-4,80 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

Etapla 2: N-[1-(4-cianofenil)-2-hidroxietil]-D-alaninato de terc-butilo

A una solución de 2-hidroxi-1-(4-cianofenil)etanona (3,2 g; 0,0198 mol) en metanol y DCM (1:1) (100 ml) se añadió hidrócloruro de éster terc-butílico de D-alanina (3,6 g; 0,0198 mol) y trietilamina (6,9 ml; 0,0495 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (0,9 g; 0,0237 mol) por partes y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo con hielo, se extrajo con DCM (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando cloroformo y metanol (90:10) como eluyente para obtener (2,5 g; 43 %) el compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H: (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,71-7,69 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 7,59-7,56 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 4,76-4,74 (t, J = 6,32 Hz, 1H), 3,64-3,61 (c, 2H), 3,44-3,42 (d, J = 7,04 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30-1,28 (d, J = 7,04 Hz, 3H). CL/EM (método A): 291,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,95 min (pureza: 76,8 %).

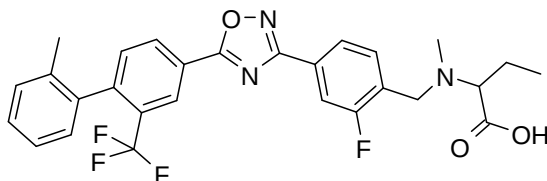
Etapla 3: N-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de terc-butilo

A una solución de N-[1-(4-cianofenil)-2-hidroxietil]-D-alaninato de terc-butilo (2 g; 0,0068 mol) en DCM (30 ml) se añadieron imidazol (0,92 g; 0,0136 mol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,25 g; 0,0082 mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h y se dividió entre DCM y agua, se separó la capa y se concentró a presión reducida. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando éter de petróleo y acetato de etilo (80:20) como eluyente para obtener (2 g; 74 %) el compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,80-7,77 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 2H), 4,86-4,85 (t, J= 3,9 Hz, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,09-1,07 (d, J= 7,1 Hz, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,12 (s, 3H). CL/EM (método A): 405,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 5,13 min (pureza: 73,7 %).

Etapla 4: N-(1-{4-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]fenil}-2-{terc-butil(dimetil)silil}oxi)etil)-D-alaninato de terc-butilo

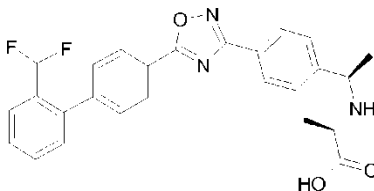
A una solución de N-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-cianofenil)etil]-D-alaninato de terc-butilo (2 g; 0,0049 mol) en etanol (40 ml) se añadió hidroxilamina acuosa al 50 % (1,63 ml; 0,0247 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 h, se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener (2 g; 90 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,76-5,74 (d, J = 5,00 Hz, 2H), 4,77-4,74 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,10-1,06 (m, 3H), 0,86-0,82 (m, 9H), 0,03 (s, 3H), -0,12 (s, 3H). CL/EM (método A): 438,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,82 min (pureza: 71,1 %).

Ejemplo 1: ácido 2-[(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)(metil-amino)butanoico, sal clorhidrato



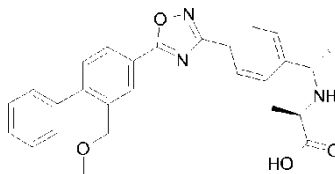
Se preparó 2-[(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)(metilamino)butanoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 5. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (sa, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,68 (d, J=8 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,71 (sa, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,00 (t, J=6,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 528,3 (M+H)⁺, 526,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,48 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 2: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato

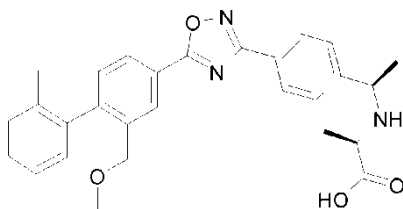


Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 2 y del compuesto intermedio 6. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,17 (m, 3H), 8,08 (m, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,33 (m, 1H), 6,64 (t, 1H, J= 54,6 Hz), 4,50 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,59 (m, 3H), 1,40 (m, 3H). CL/EM (método B): 479,4 (M+H)⁺, 477,5 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,15 min (pureza: 98,3 %).

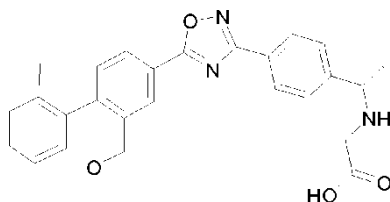
Ejemplo 3: N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato



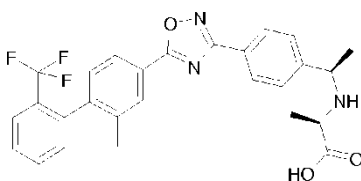
Se preparó N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 10. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,39-7,23 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,62 (m, 3H), 1,44 (m, 3H). CL/EM (método B): 471,9 (M+H)⁺, 469,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,08 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 4: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato

Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 6. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (m, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,77 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,62 (m, 3H), 1,43 (m, 3H). CL/EM (método B): 472,2 (M+H)⁺, 470,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 4,07 min (pureza: 99,3 %).

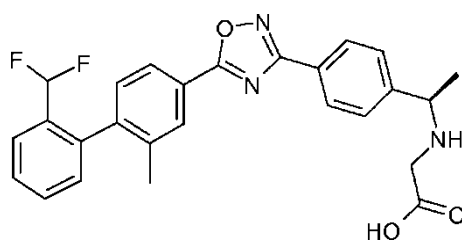
Ejemplo 5: N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato

Se preparó N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 8. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (m, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,64 (m, 3H). CL/EM (método B): 456,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 4,05 min (pureza: 97,1 %).

Ejemplo 6: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato

Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 6. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,18 (m, 3H), 8,06 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,83-7,65 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,60 (m, 3H), 1,41 (m, 3H). CL/EM (método B): 496,0 (M+H)⁺, 494,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 4,76 min (pureza: 97,6 %).

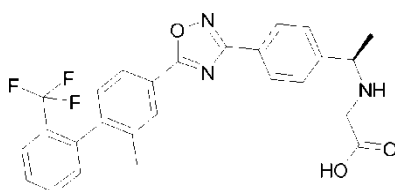
Ejemplo 7: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 2 y del compuesto intermedio 9. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

5 RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,19 (m, 3H), 8,09 (m, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,33 (m, 1H), 6,64 (t, 1H, J= 54,6 Hz), 4,51 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,64 (m, 3H). CL/EM (método B): 462,0 (M-H)⁺. HPLC (método A), tR 4,10 min (pureza: 99,3 %).

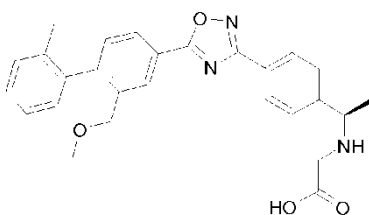
Ejemplo 8: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



10 Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 9. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

15 RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,18 (m, 3H), 8,08 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,63 (m, 3H). CL/EM (método B): 480,0 (M-H)⁺. HPLC (método A), tR 4,24 min (pureza: 99,6 %).

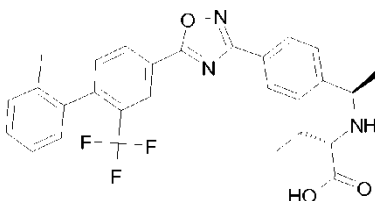
Ejemplo 9: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



20 Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 9. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

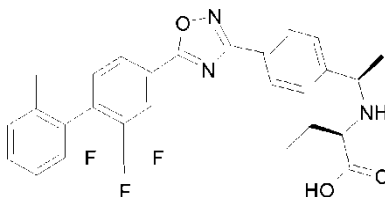
25 RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (m, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,79 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,64 (m, 3H). CL/EM (método B): 456,0 (M-H)⁺. HPLC (método A), tR 3,87 min (pureza: 95,1 %).

Ejemplo 10: ácido (2S)-2-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]amino}butanoico, sal clorhidrato



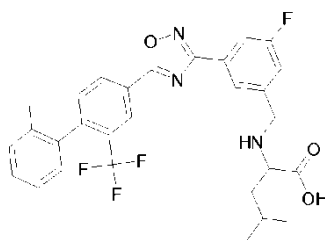
Se preparó (2S)-2-[[[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]amino}butanoato de etilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 12. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,56 (m, 3H), 0,91 (t, 3H, J=7,4Hz). CL/EM (método B): 510,0 (M+H)⁺, 508,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,42 min (pureza: 97,5 %).

Ejemplo 11: ácido (2R)-2-[[[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]amino}butanoico, sal clorhidrato



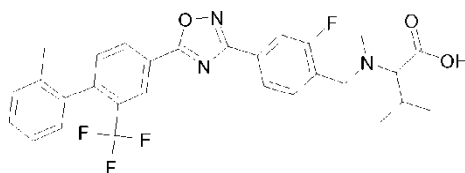
Se preparó (2R)-2-[[[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]amino}butanoato de etilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 13. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 0,90 (t, 3H, J=7,4Hz). CL/EM (método B): 510,0 (M+H)⁺, 508,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,43 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 12: N-(3-fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)leucina, sal clorhidrato

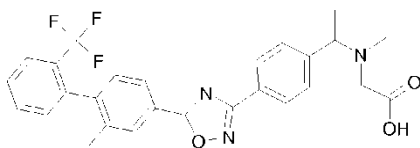


Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)leucinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 14. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (sa, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45-7,22 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 3H), 0,93 (m, 6H). CL/EM (método B): 542,3 (M+H)⁺, 540,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,29 min (pureza: 98,9 %).

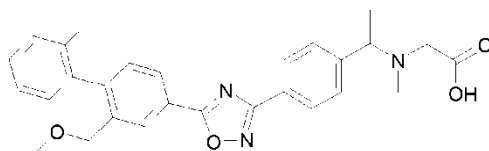
Ejemplo 13: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilvalina, sal clorhidrato



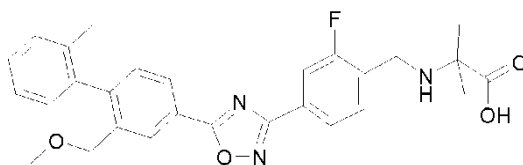
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilvalinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 15. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,63 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,09 (m, 3H). CL/EM (método B): 540,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,16 min (pureza: 97 %).

Ejemplo 14: N-metil-N-[1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato

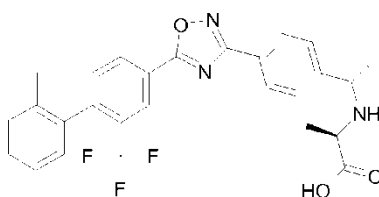
Se preparó N-metil-N-[1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 16. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,19 (m, 3H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,87-7,75 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,71 (m, 3H). CL/EM (método B): 496,2 (M+H)⁺, 494,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,78 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 15: N-[1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicina, sal clorhidrato

Se preparó N-[1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 16. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 1H), 8,19 (m, 3H), 7,82 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,69 (m, 3H). CL/EM (método B): 472,2 (M+H)⁺, 470,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,05 min (pureza: 98,8 %).

Ejemplo 16: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalanina, sal clorhidrato

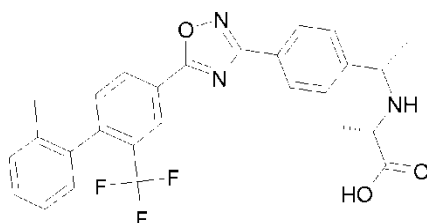
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 17. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,61 (s, 6H). CL/EM (método B): 490,2 (M+H)⁺, 488,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,08 min (pureza: 98,7 %).

Ejemplo 17: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato

Se preparó N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 10 metilo. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como una

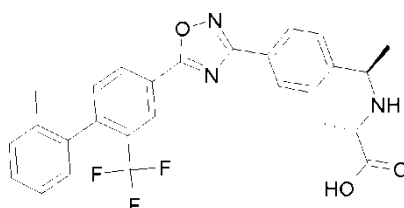
espuma de color blanco. RMN ^1H : (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (d, J=7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,4 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,85 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 18: N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alanina, sal clorhidrato



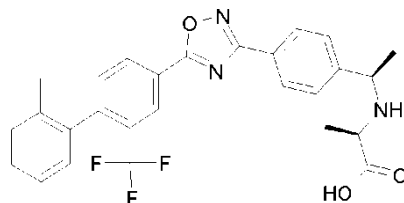
Se preparó N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 11. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,45 (d, J=7,0Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4.86 min (pureza: 96,9 %).

Ejemplo 19: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alanina, sal clorhidrato



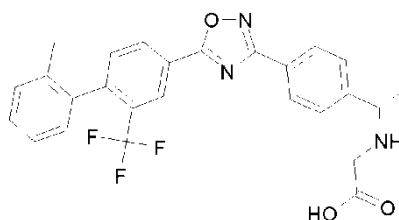
Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 7. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (d, J=7,0Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,5 (M+H)⁺, 494,5 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,89 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 20: N-[(1R)-1-(4-[5-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato



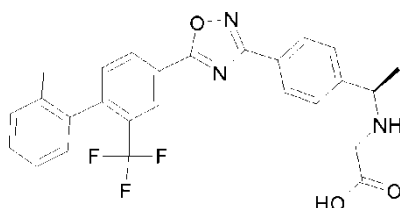
Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 6. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44-7,25 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,59 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,59 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,5 (M+H)⁺, 494,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,88 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 21: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



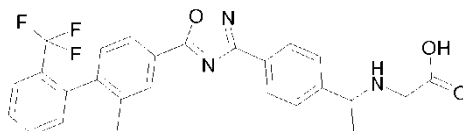
Se preparó N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 8. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 482,4 (M+H)⁺, 480,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,28 min (pureza: 96,4 %).

Ejemplo 22: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 9. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43-7,24 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC/MS (método B): n.d (M+H)⁺, 480,5 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,30 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 23: N-[1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



Etapas: Etapa 1: [1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]carbamatato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 18. El compuesto se aisló como una espuma de color blanco. CL/EM (método B): 524,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,31 min (pureza: 99,6 %).

Etapas: Etapa 2: 1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina, sal clorhidrato

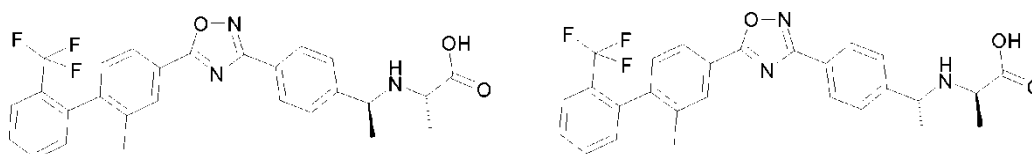
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 8 partiendo de [1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]carbamatato de terc-butilo y se aisló como una espuma de color blanco (620 mg; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,60 (sa, 3H), 8,18 (m, 3H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (d, J=8 Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,56 (d, J=6,8 Hz, 3H). LC/MS (método B): n.dp (M+H), n.dp (M-H). HPLC (método A), tR 4,22 min (pureza: 99,7 %).

Etapas: Etapa 3: N-[1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato

Se preparó N-[1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de la sal clorhidrato de 1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina y bromoacetato de terc-butilo. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8,

obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,18 (m, 3H), 8,08 (m, 1H), 7,91 (d, J=7,90Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 482,2 (M+H)⁺, 480,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,25 min (pureza: 99,9 %).

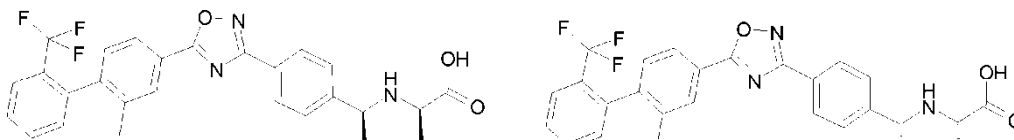
- 5 **Ejemplo 24:** N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alanina, sal clorhidrato y N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato



- 10 Se preparó N-[1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de la sal clorhidrato de 1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina (ejemplo 23, etapa 2) y 2-bromopropionato de metilo. El par de dos diastereómeros resultante se separó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano/EtOAc desde 95:5 hasta 85:15), obteniéndose N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo (75 mg; 27 %) como una fracción y N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo (50 mg; 18 %) como una segunda fracción.

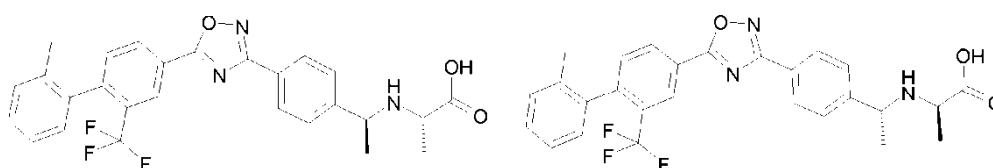
- 20 La segunda fracción, que contenía N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo, se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,15 (m, 3H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,83-7,64 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,2 (M+H)⁺, 494,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,28 min (pureza: 100 %). N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo se pueden separar mediante métodos de HPLC quiral.

- Ejemplo 25:** N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina y N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alanina



- 30 Se hidrolizaron N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo (preparados en el ejemplo 24) siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,15 (m, 3H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,32 (d, J=7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,2 (M+H)⁺, 494,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,29 min (pureza: 86,5 %). N-[(1S)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato y N-[(1R)-1-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo se pueden separar mediante métodos de HPLC quiral.

- Ejemplo 26:** N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alanina, sal clorhidrato y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato



Etapla 1: [1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 18 y se aisló como una espuma de color blanco. CL/EM (método B): 524,4 (M+H)⁺, 522,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 6,43 min (pureza: 99,6 %).

5 Etapla 2: 1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina, clorhidrato

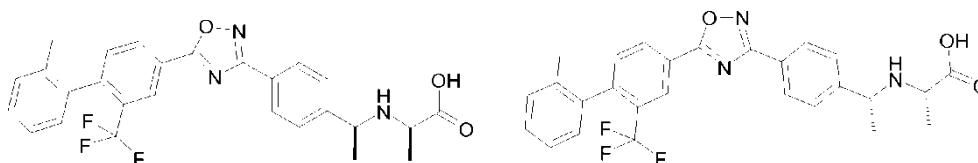
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 8 partiendo de [1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]carbamato de terc-butilo y se aisló como una espuma de color amarillo. (880 mg; 91 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,58-8,47 (m, 4H), 8,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,17 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,56 (d, J=6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 459,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,32 min (pureza: 98,7 %).

Etapla 3: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alanina, sal clorhidrato y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato

Se preparó N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 11 partiendo de la sal clorhidrato de 1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina y 2-bromopropionato de metilo. El par de dos diastereómeros resultante se pudo separar mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de heptano/EtOAc desde 95:5 hasta 85:15), obteniéndose N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo (90 mg; 33 %) como una primera fracción y N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo (85 mg; 31 %) como una segunda fracción.

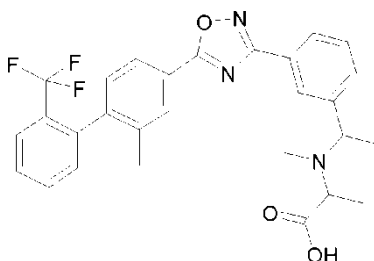
La segunda fracción, que contenía N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo, se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,19 (d, J=8,3Hz, 2H), 7,79 (d, J=8,3Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,2 (M+H)⁺, 494,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,36 min (pureza: 97,8 %). N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo se pueden separar mediante HPLC quiral siguiendo el método J descrito anteriormente, por ejemplo.

Ejemplo 27: N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alanina, sal clorhidrato



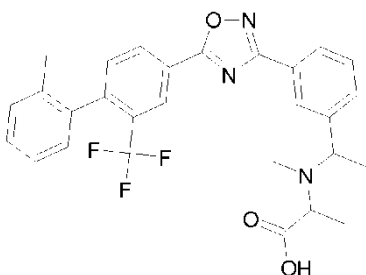
35 Se hidrolizaron N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de metilo y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo (preparados en el ejemplo 26) siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto de título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,20 (d, J=8,3Hz, 2H), 7,75 (d, J=8,3Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496,2 (M+H)⁺, 494,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,34 min (pureza: 91,1 %). N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato y N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-L-alaninato de metilo se pueden separar mediante HPLC quiral siguiendo el método J descrito anteriormente, por ejemplo.

45 **Ejemplo 28: N-metil-N-[1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alanina, sal clorhidrato**



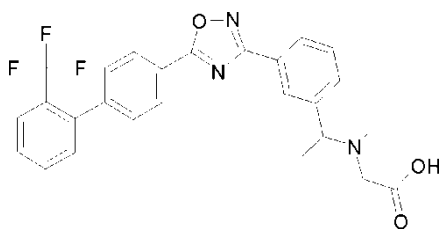
Se preparó N-metil-N-[1-(3-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alaninato siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 19. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,27 (m, 1H), 8,17 (sa, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,91 (d, J=8Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,58 (m, 3H), 1,37 (m, 3H). CL/EM (método B): 510,3 (M+H)⁺, 508,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,33 min (pureza: 95,1 %).

Ejemplo 29: N-metil-N-[1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alanina, sal clorhidrato



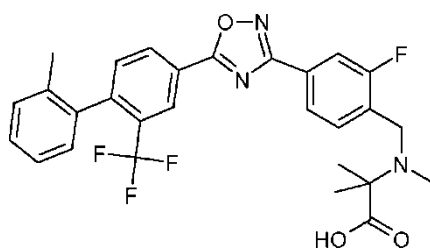
Se preparó N-metil-N-[1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alaninato siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 19. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (sa, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,59 (m, 3H), 1,39 (m, 3H). CL/EM (método B): 510,3 (M+H)⁺, 508,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,41 min (pureza: 96,1 %).

Ejemplo 30: N-metil-N-[1-(3-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



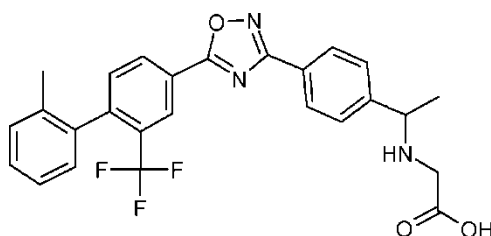
Se preparó N-metil-N-[1-(3-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 20. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,81-7,65 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,71 (m, 3H). CL/EM (método B): 496,2 (M+H)⁺, 494,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,28 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 31: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N,2-dimetilalanina, sal clorhidrato



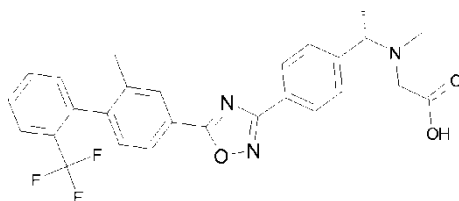
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N,2-dimetilalaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H : (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,56 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,69 (d, J=8Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,66 (sa, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,61 (sa, 6H). CL/EM (método B): 528,1 (M+H) $^+$, 526,3 (M-H) $^-$. HPLC (método A), tR 4,45 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 32: N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



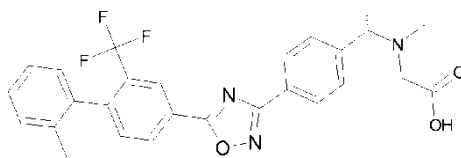
Se preparó N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 22. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H : (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,55 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,22 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8Hz, 1H), 7,43-7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,63 (d, J=6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 482,0 (M+H) $^+$, 480,1 (M-H) $^-$. HPLC (método A), tR 4,82 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 33: N-metil-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



Se preparó N-metil-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 23. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. Punto de fusión: 217 °C. $[\alpha]_D^{25} = -28,2$ (c 1,47; EtOH). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,25-8,14 (m, 3H), 8,07 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 4,76 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,11-3,89 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 494,3 (M-H) $^-$; 496,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,78 min (pureza: 99,7 %). Análisis elemental: $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3 - \text{HCl} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}]$ Corregido: C 60,55 %, H 4,78 %, N 7,85 %, Cl 6,62 %; Encontrado: C 60,41 %, H 4,83 %, N 7,91 %, Cl 6,71 %.

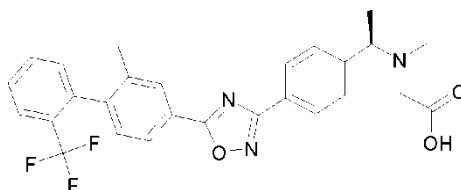
Ejemplo 34: N-metil-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



Se preparó N-metil-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 23. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como

un polvo de color blanco. Punto de fusión: 221 °C. $[\alpha]_D^{25} = -27,4$ (c 1,54; EtOH). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10-3,88 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,70 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL/EM (método A): 494,3 (M-H) $^-$; 496,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,85 min (pureza: 99,8 %). Análisis elemental: $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}]$ Corregido: C 60,55 %, H 4,78 %, N 7,85 %, Cl 6,62 %; Encontrado: C 60,52 %, H 4,63 %, N 7,90 %, Cl 6,65 %.

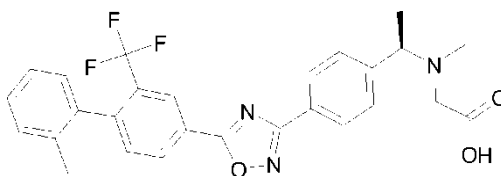
Ejemplo 35: N-metil-N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



Se preparó N-metil-N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 24. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como

un polvo de color blanco. Punto de fusión: 217 °C. $[\alpha]_D^{25} = 28,1$ (c 1,41; EtOH). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,25-8,14 (m, 3H), 8,07 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 4,76 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,11-3,89 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 494,3 (M-H) $^-$; 496,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,79 min (pureza: 99,8 %). Análisis elemental: $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}]$ Corregido: C 60,55 %, H 4,78 %, N 7,85 %, Cl 6,62 %; Encontrado: C 60,44 %, H 4,64 %, N 7,89 %, Cl 6,67 %.

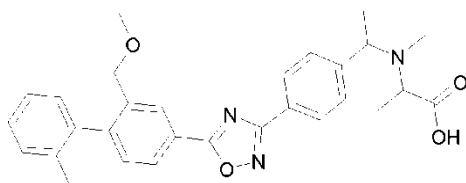
Ejemplo 36: N-metil-N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



Se preparó N-metil-N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 24. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como

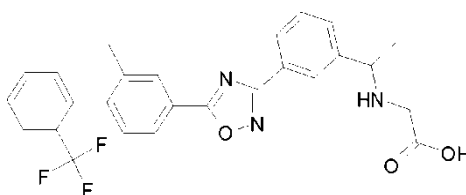
un polvo de color blanco. Punto de fusión: 221 °C. $[\alpha]_D^{25} = 26,1$ (c 1,44; EtOH). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10-3,88 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,70 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 494,3 (M-H) $^-$; 496,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 4,87 min (pureza: 99,8 %). Análisis elemental: $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}]$ Corregido: C 60,55 %, H 4,78 %, N 7,85 %, Cl 6,62 %; Encontrado: C 60,37 %, H 4,79 %, N 7,84 %, Cl 6,65 %.

Ejemplo 37: N-[1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilalanina



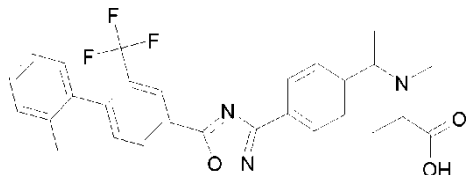
Se preparó N-[1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilalaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 25. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 484,4 (M-H)⁻; 486,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,62 min (pureza: 98,3 %).

Ejemplo 38: N-[1-(3-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



Se preparó N-[1-(3-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 26. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo ligeramente amarillo. Punto de fusión: 176 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 8,08 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,70 (td, J = 7,7, 2,6 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,54 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método A): 484,5 (M-H)⁻; 486,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,76 min (pureza: 96,3 %).

Ejemplo 39: N-metil-N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alanina



Etapas: Etapa 1: 4-(1-hidroxietil)benzonitrilo

Se disolvió 4-acetilbenzonitrilo (2,0 g; 13,8 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml). Se añadió borohidruro sódico (782 mg; 20,7 mmol) por partes a 0 °C y la reacción se dejó en agitación a TA durante 40 min. Se eliminaron los solventes al vacío, se añadió EtOAc y las fases orgánicas se lavaron con H₂O, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro (2,3 g; cuantitativo). HPLC (método A), tR 4,31 min (pureza: 99,2 %).

Etapas: Etapa 2: N'-hidroxi-4-(1-hidroxietil)benzenocarboximidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 4-(1-hidroxietil)benzonitrilo (2,3 g; 16,8 mmol) obtenido en la etapa 1, obteniéndose 2,5 g (88 %) como un sólido incoloro. CL/EM (método B): 181,0 (M+H)⁺.

Etapas: Etapa 3: 1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanol

Se preparó 1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanol siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y N'-hidroxi-4-(1-hidroxietil)benzenocarboximidamida, obtenida en la etapa 2, obteniéndose el compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo (1,9 g; 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J =

8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,21 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,01 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 425,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,60 min (pureza: 100,0 %).

Etapla 4: 1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanona

A una solución en agitación de cloruro de oxalilo (758 µl; 8,8 mmol en DCM (50 ml) a -68 °C se añadió una solución de dimetilsulfóxido (1,3 ml; 17,7 mmol) disuelto en DCM anhidro (10 ml) durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min seguido por la adición de una solución de 1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanol (1,5 g; 3,5 mmol, obtenido en la etapa 3 en DCM (10 ml) en 15 min. Después de agitarse durante 1 h a -68 °C, se dejó que la reacción llegara a -30 °C, se agitó durante 15 min y luego se volvió a enfriar a -68 °C. Se añadió trietilamina (1,8 ml; 12,7 mmol) y se dejó que la mezcla llegara a TA. La solución amarillo claro se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,67-8,47 (m, 2H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43-7,25 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). HPLC (método A), tR 6,00 min (pureza: 99,0 %).

Etapla 5: N-metil-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina

A una solución de 1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanona (515 mg; 1,2 mmol), obtenido en la etapa 4 en THF (5 ml), se añadió metilamina (732 µl; 2,00 M; 1,5 mmol) e isopropóxido de titanio (199 µl; 0,67 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Se añadió borohidruro sódico (194 mg; 5,1 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación se añadieron 20 ml de NH₄OH y la reacción se agitó a TA durante 1h30. A continuación, se filtró a través de un relleno de celite que se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, obteniéndose tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 7,42-7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 1H), 3,61 (sa, 1H), 2,44 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,77 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 438,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,07 min (pureza: 78,6 %).

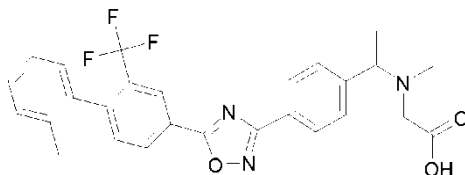
Etapla 6: N-metil-N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alaninato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de N-metil-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanamina (40 mg; 0,09 mmol), obtenido en la etapa 5, obteniéndose 46 mg (96 %) como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 524,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,61 min (pureza: 70,5 %).

Etapla 7: N-metil-N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alanina

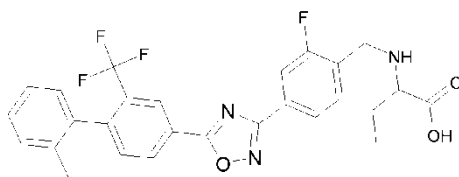
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 9 partiendo de N-metil-N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]alaninato de metilo (40 mg; 0,08 mmol), obtenido en la etapa 6. Se aisló tras la purificación con Autoprep dirigida a masa como un sólido de color blanco. CL/EM (método B): 508,3 (M-H)⁻; 510,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,92 min (pureza: 99,8 %).

Ejemplo 40: N-metil-N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



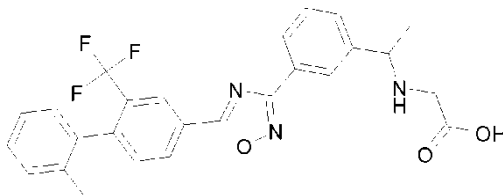
Se preparó N-metil-N-[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 16. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. Punto de fusión: 204 °C. CL/EM (método B): 494,0 (M-H)⁻; 496,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,36 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 41: ácido 2-[(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]-butanoico, sal clorhidrato



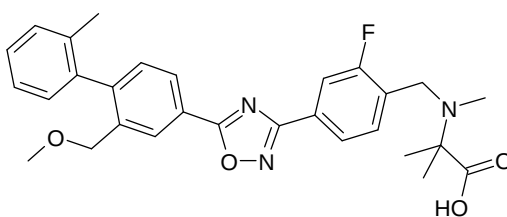
Se preparó 2-[(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]butanoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 27. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. Punto de fusión: 214 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 10,2, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43-7,25 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 1H), 2,08-1,87 (m, 5H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL/EM (método B): 512,2 (M-H)⁻; 514,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,88 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 42: N-[1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicina, sal clorhidrato



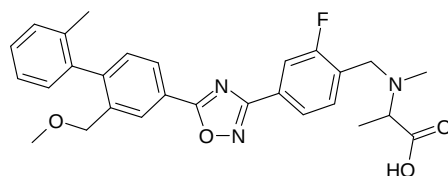
Se preparó N-[1-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 26. Este compuesto se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. Punto de fusión: 177 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,76 (sa, 1H), 8,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 480,2 (M-H)⁻; 482,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,83 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 43: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N,2-dimetilalanina, sal clorhidrato



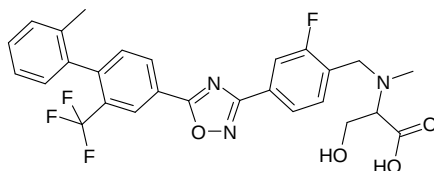
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N,2-dimetilalaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 29. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (m, 1H), 8,18 (dd, J=8,0 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=8,0 Hz, 1H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,45 (d, J=8Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 4,38 (sa, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). CL/EM (método B): 504,3 (M+H)⁺, 502,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,16 min (pureza: 99,8 %).

Ejemplo 44: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilalanina, sal clorhidrato



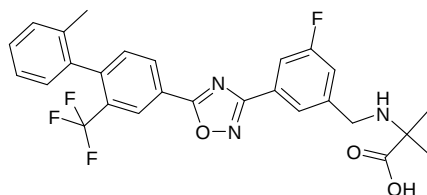
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilalaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 30. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,17 (dd, J=8,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=8,0 Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,43 (d, J=8Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,33-4,12 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (d, J= 7,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 504,3 (M+H)⁺, 502,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,10 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 45: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilserina, sal clorhidrato



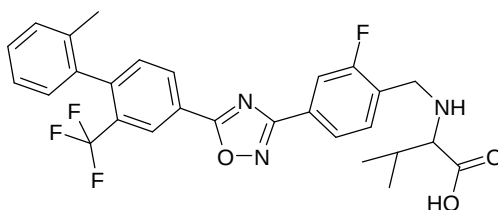
Se preparó O-(terc-butil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilserinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (sa, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (d, J=10,2 Hz, 1H), 7,91 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,40 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 530,2 (M+H)⁺, 528,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,27 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 46: N-(3-fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalanina, sal clorhidrato



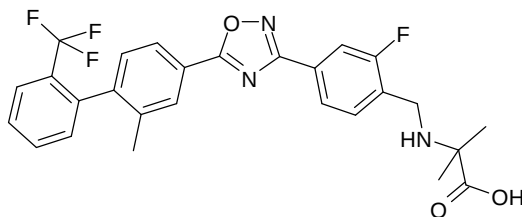
Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,51 (sa, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,20 (sa, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). CL/EM (método B): 514,3 (M+H), 512,3 (M-H). HPLC (método A), tR 4,44 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 47: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)valina, sal clorhidrato



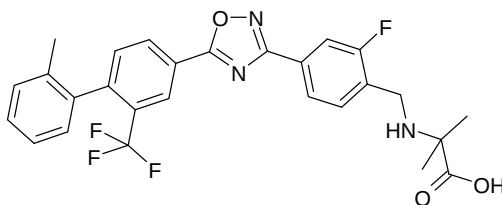
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)valinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 33. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (sa, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,08 (d, J=7 Hz, 3H), 0,97 (d, J=6,8 Hz, 3H). CL/EM (método B): 528,3 (M+H)⁺, 526,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,48 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 48: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalanina, sal clorhidrato.



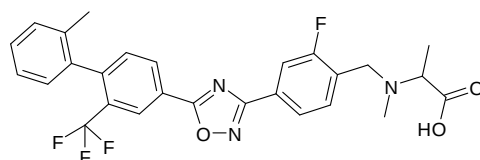
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 34. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,17 (sa, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,01-7,89 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 4,27 (sa, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,63 (s, 6H). CL/EM (método B): 514,3 (M+H)⁺, 512,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,31 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 49: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalanina, sal clorhidrato

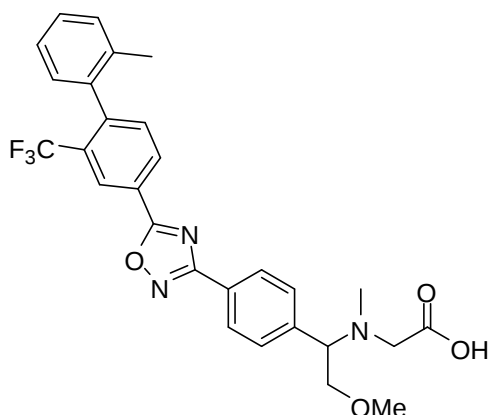


Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-2-metilalaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 34. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,87 (m, 1H), 8,55 (sa, 1H), 8,50 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,68 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,27 (sa, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,63 (s, 6H). CL/EM (método B): 514,4 (M+H)⁺, 512,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,37 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 50: N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilalanina, sal clorhidrato



Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilalaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 30. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,55 (sa, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,26 (sa, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 514,4 (M+H)⁺, 512,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,40 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 51: ácido 2-((2-metoxi-1-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etil)(metil)amino)acético

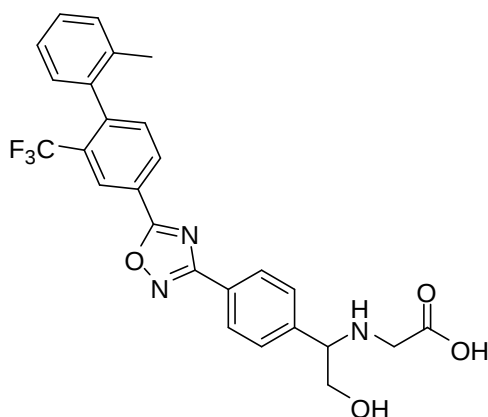
5 Etapa 1: N-[2-metoxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo

10 A una solución del compuesto intermedio 35 (0,141 g; 0,42 mmol) y del compuesto intermedio 1 (0,129 mg; 0,46 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió EDC (0,121 g; 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150 °C en el microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (100 %/0 a 4:1) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,63 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 8,40 (1 H, dd, J = 8, 1,7 Hz), 8,17-8,15 (2 H, m), 7,55-7,53 (2 H, m), 7,48-7,46 (1 H, m), 7,34-7,16 (4 H, m), 4,11 (1 H, m), 3,74-3,68 (2 H, m), 3,44 (1 H, J = 17,2 Hz), 3,33 (3 H, s), 3,25 (1 H, d, J = 17,2 Hz), 2,45 (3 H, s), 2,07 (3 H, s), 1,47 (9 H, s).

15 Etapa 2: ácido 2-((2-metoxi-1-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etil)(metil)amino)acético

20 A N-[2-metoxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo (0,078 g; 0,13 mmol) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó al vacío. El sólido se lavó con éter y se secó al vacío. El sólido se disolvió en DMSO-d₆ y se evaporó para obtener el compuesto del título como una goma incolora (0,055 g; 75 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆/D₂O, 400MHz) δ 8,57 (1 H, s), 8,54-8,52 (1 H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,79 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,40-7,37 (2 H, m), 7,33-7,31 (1 H, m), 7,19 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 4,78 (1 H, m), 4,13-4,10 (1 H, m), 3,97 (1 H, m), 3,87-3,83 (2 H, m), 3,36 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,03 (3 H, s). CL/EM (método B): 526 (M+H)⁺. HPLC (método C), tR 9,13 min (pureza: 98,2 %).

Ejemplo 52: ácido 2-(2-hidroxi-1-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etilamino)acético



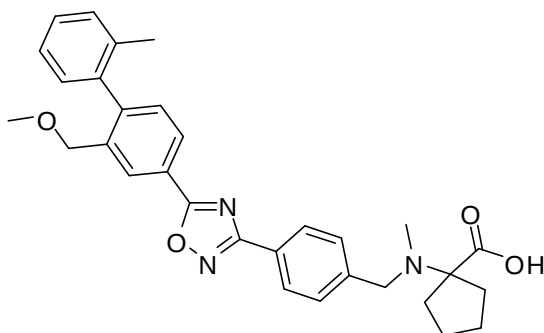
Etapa 1: N-[2-hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo

5 A una solución del compuesto intermedio 36 (0,563 g; 1,27 mmol) y del compuesto intermedio 1 (0,391 mg; 1,40 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió EDC (0,321 g; 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150 °C en el microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (10:1) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,63 (1 H, s), 8,41-8,39 (1 H, dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz), 8,17 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,54-7,46 (3 H, m), 7,34-7,15 (4 H, m), 3,90-3,88 (1 H, m), 3,74-3,65 (2 H, m), 3,30 (1 H, d, *J* = 17,2 Hz), 3,13 (1 H, d, *J* = 17,2 Hz), 2,61 (1 H, sa), 2,07 (3 H, s), 1,46 (9 H, s), 0,91 (9 H, s), 0,06 (3 H, s), 0,05 (3 H, s).

Etapa 2: ácido 2-(2-hidroxi-1-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etilamino)acético

15 A N-[2-hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]glicinato de terc-butilo (0,200 g; 0,13 mmol) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,54-8,52 (1 H, m), 8,14 (2 H, d, *J* = 8 Hz), 7,70 (1 H, d, *J* = 8 Hz), 7,63 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,44-7,38 (2 H, m), 7,34-7,30 (1 H, m), 7,21-7,20 (1 H, m), 3,94-3,91 (1 H, m), 3,65-3,56 (1 H, m), 3,52-3,47 (1 H, m), 3,20 (1 H, d, *J* = 16,8 Hz), 3,06 (1 H, d, *J* = 16,8 Hz), 2,06 (3 H, s). CL/EM (método B): 496 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 3,04 min (pureza: 94,9 %).

Ejemplo 53: ácido 1-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)-ciclopentanocarboxílico



Etapa 1: (4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

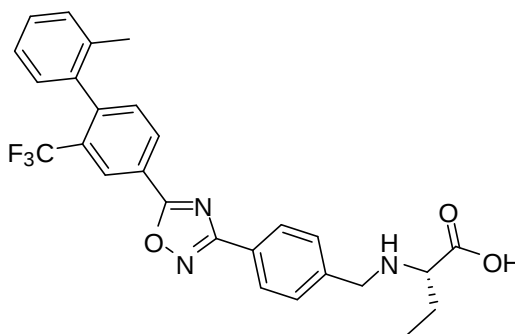
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 5 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 37. Se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,43 (1 H, s), 8,22-8,15 (3 H, m), 7,53 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,36-7,24 (4 H, m), 7,13 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,81 (2 H, d, *J* = 5,6 Hz), 4,23 (2 H, d, *J* = 1,8 Hz), 3,33 (3 H, s), 2,08 (3 H, s), 1,80-1,75 (1 H, m). CL/EM (método B) 387 (M+H)⁺. HPLC (método E), tR 10,9 min (pureza: 96,7 %).

Etapa 2: 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 6 partiendo de 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (750 mg; 1,94 mmol), obtenido en la etapa 1. Se aisló como un sólido de color blanco (732 mg; 98 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,12 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 8,40 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,19 (1 H, dd, J = 7,9, 1,9 Hz), 8,05 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,37-7,23 (4 H, m), 7,13 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 4,27-4,18 (2 H, m), 3,34 (3 H, s), 2,09 (3 H, s). CL/EM (método B) 385 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 4,71 min (pureza: 95,9 %).

Etapa 3: ácido 1-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)ciclopentano-carboxílico

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo general 7 partiendo de 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (104 mg; 0,27 mmol), obtenido en la etapa 2, y usando ácido 1-aminociclopentanoico (65 mg; 0,50 mmol). Se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,2 (1 H, sa), 8,35 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (1 H, dd, J = 7,9, 1,9 Hz), 8,16-8,07 (2 H, m), 7,59 (2 H, d, J = 8 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 8 Hz), 7,40-7,29 (3 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 4,27 (1 H, d, J = 12 Hz), 4,22 (1 H, d, J = 12 Hz), 3,76 (2 H, s), 3,28 (3 H, s), 2,26-2,21 (5 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,79-1,76 (4 H, m), 1,69-1,65 (2 H, m). CL/EM (método B): 512 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 2,81 min (pureza: 94,0 %).

Ejemplo 54: ácido (2S)-2-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)butanoico

Etapa 1: 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 5 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 37. El producto sin procesar se recrystalizó a partir de EtOAc y petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,63 (1 H, s), 8,40 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,20 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,38-7,21 (3 H, m), 7,16 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 4,81 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 2,14-1,94 (3 H, m). CL/EM (método B): 411 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,50 min (pureza: 97,9 %).

Etapa 2: 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

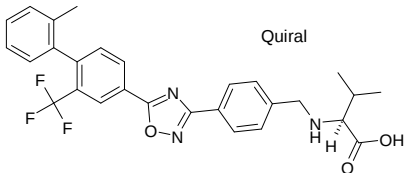
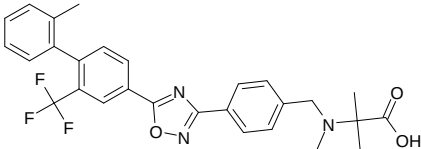
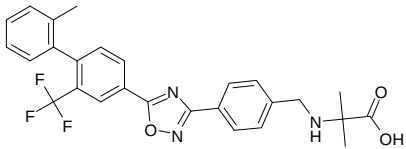
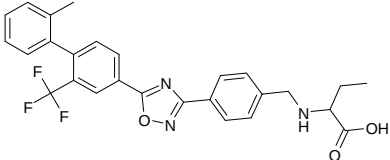
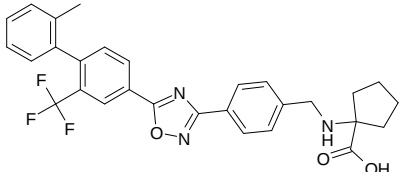
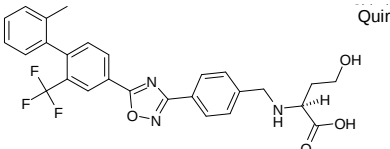
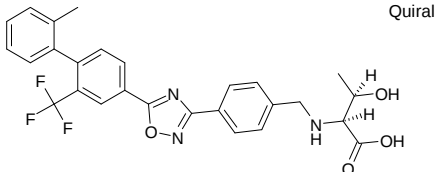
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 6 partiendo de 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol, obtenido en la etapa 1. El producto sin procesar se trituroó con una mezcla de petróleo/éter dietílico para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,72 g; 97 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,13 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 8,43-8,36 (3 H, m), 8,06 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,38-7,21 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 2,07 (3 H, s). CL/EM (método B): 409 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,89 min (pureza: 95,7 %).

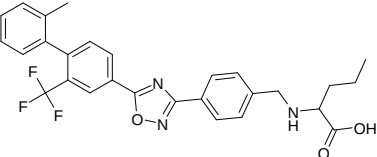
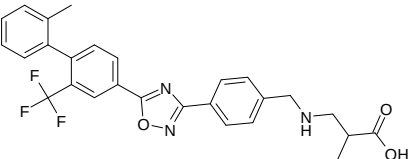
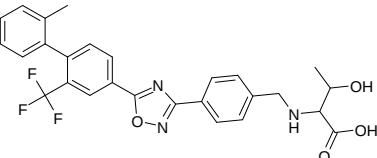
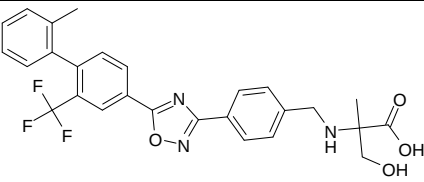
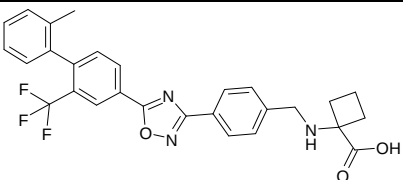
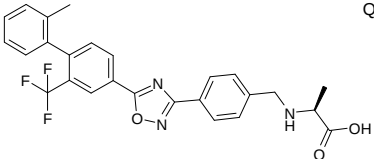
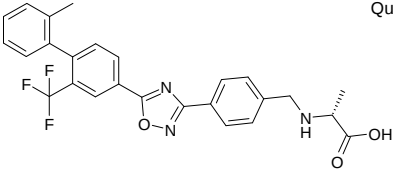
Etapa 3: ácido (2S)-2-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)butanoico

Se añadió cianoborohidruro sódico (34,7 mg; 0,55 mmol) a una solución de 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (205 mg; 0,50 mmol), obtenido en la etapa 2, y ácido (S)-2-aminobutanoico (103 mg; 1,00 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml), DCM (3 ml) y ácido acético (75 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y, a continuación, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,58-8,52 (1 H, m), 8,53-8,48 (1 H, m), 8,12 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,62 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,41-7,35 (2 H, m), 7,33-7,27 (1 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 3,96 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 3,78 (1 H,

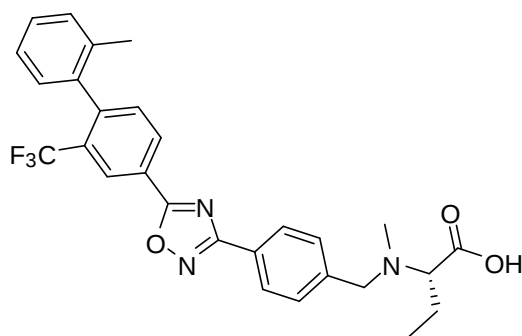
d, $J = 14,0$ Hz), 3,07-3,00 (1 H, m), 2,03 (3 H, s), 1,69-1,58 (2 H, m), 0,94-0,88 (3 H, m). CL/EM (método B): 496 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 3,16 min (pureza: 99,6 %).

Los ejemplos que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el mismo protocolo que el ejemplo 54, usando el correspondiente aminoácido para cada ejemplo:

Ej. n.º	Estructura	Método de HPLC	Pureza (%)	tR [min]	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
55	 Quiral	Método D	99,8	3,23	510	508
56		Método D	99,8	3,34	510	508
57		Método H	99,4	8,94	496	494
58		Método H	96,3	9,03	496	494
59		Método D	99,1	3,13	522	520
60	 Quiral	Método D	98,1	3,11	512	510
61	 Quiral	Método D	96,6	3,14	512	510

Ej. n.º	Estructura	Método de HPLC	Pureza (%)	tR [min]	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
62		Método D	98,1	3,24	510	508
63		Método H	99,0	8,66	496	494
64		Método D	98,6	3,14	512	510
65		Método H	99,8	3,12	512	510
66		Método D	98,1	3,1	508	506
67	Quiral 	Método H	95,1	3,12	482	480
68	Quiral 	Método D	99,3	3,11	482	-

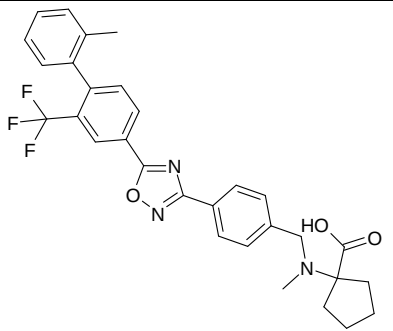
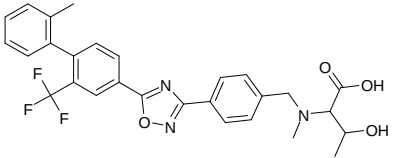
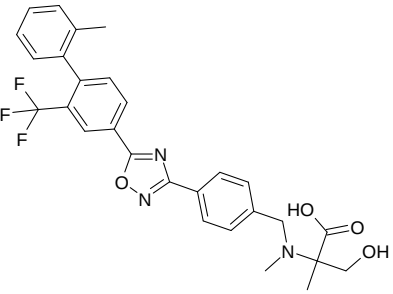
Ejemplo 69: ácido (2S)-2-(metil(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-amino)butanoico



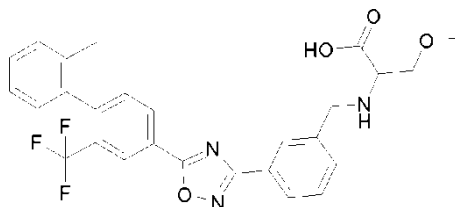
Se añadió cianoborohidruro sódico (18 mg; 0,28 mmol) a una solución de 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (ejemplo 54, etapa 2; 103 mg; 0,25 mmol) y ácido (S)-2-aminobutanoico (52 mg; 0,50 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml), DCM (3 ml) y ácido acético (38 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se filtró a través de una frita con presión positiva. Al filtrado se le añadió formaldehído (solución acuosa al 37 %; 204 mg; 2,51 mmol) seguido por la adición de AcOH hasta que el pH estuvo en el intervalo de 3-4 (240 ml). A la mezcla resultante se le añadió cianoborohidruro sódico (79 mg; 1,26 mmol), la mezcla se agitó durante 16 horas, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,57-8,53 (1 H, m), 8,52-8,48 (1 H, m), 8,10 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,40-7,35 (2 H, m), 7,32-7,27 (1 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 3,86 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 3,72 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 3,15 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 2,24 (3 H, s), 2,03 (3 H, s), 1,76-1,60 (2 H, m), 0,95 (3 H, t, J = 7,3 Hz). CL/EM (método B): 510 (M+H) $^+$. HPLC (método D), tR 3,39 min (pureza: 99,8 %).

Los ejemplos que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el mismo protocolo que el ejemplo 69, usando el correspondiente aminoácido para cada ejemplo:

Ej. n.º	Estructura	Método de pureza	Pureza	tR	Pico de masa [M] $^+$	Pico de masa [M] $^-$
70	Quiral	Método G	98,7	3,23	496	494
71	Quiral	Método D	99,8	3,29	496	494
72	Quiral	Método D	99,9	3,24	512	510

Ej. n.º	Estructura	Método de pureza	Pureza	tR	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
73		Método D	99,8	3,46	536	534
74		Método G	90,7	2,8	526	524
75		Método D	99,5	3,29	526	524

Ejemplo 76: ácido 3-metoxi-2-{3-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-propionico



5

Etapas 1: (3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 5 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 38 y se aisló como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) □ 8,65-8,58 (2 H, m), 8,40 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,60-7,50 (2 H, m), 7,47 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,20 (2 H, m), 7,15 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 4,83 (2 H, d, J = 4,2 Hz), 2,07 (3 H, s), 1,93-1,81 (1 H, m). CL/EM (método B): 411 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,54 min (pureza: 96,8 %).

10

Etapas 2: 3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

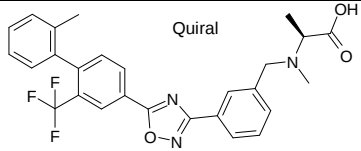
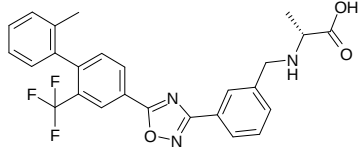
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 6 partiendo de (3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (452 mg; 1,10 mmol) y se aisló como un sólido de color blanco (392 mg; 87 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) □ 10,16 (1 H, s), 8,72-8,71 (1 H, m), 8,68-8,62 (1 H, m), 8,48 (1 H, dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz), 8,43-8,40 (1 H, m), 8,09 (1 H, dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz), 7,73 (1 H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,49 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,35-7,24 (3 H, m), 7,16 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 2,07 (3 H, s). CL/EM (método B): 409 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,68 min (pureza: 97,4 %).

Etapa 3: ácido 3-metoxi-2-{3-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencilamino}-propionico

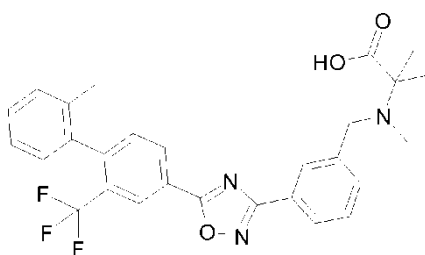
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo descrito en la etapa 3 del ejemplo 54 partiendo de 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído y O-metilserina. Se aisló como un sólido color crema. CL/EM (método B): 512 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 6,75 min (pureza: 97,3 %).

Los ejemplos que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el mismo protocolo que el ejemplo 76, usando el correspondiente aminoácido o aminoéster para cada ejemplo:

Ej. n.º	Estructura	Método de pureza	Pureza (%)	tR	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
77		Método I	98,2	17,21	512	510
78		Método E	97,2	15,97	512	510
79		Método D	99,7	3,24	510	508
80		Método D	98,9	3,07	508	506

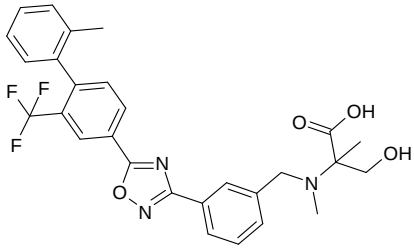
Ej. n.º	Estructura	Método de pureza	Pureza (%)	tR	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
81		Método D	96,5	3,28	496	-
82		Método E	97,5	15,89	482	480

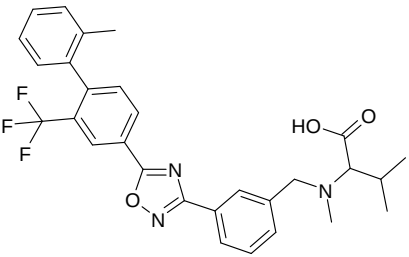
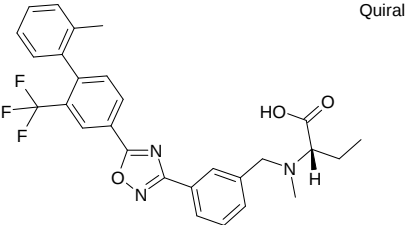
Ejemplo 83: ácido 2-metil-2-(metil-{3-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-propionico



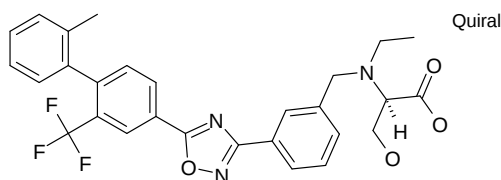
El ejemplo del título se preparó siguiendo el mismo protocolo descrito en el ejemplo 69 partiendo de 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído y 2-metilalanina. Se aisló como un sólido color crema. CL/EM (método B): 508 (M-H)⁻. 510 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 3,35 min (pureza: 99,8 %).

Los ejemplos que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el mismo protocolo que el ejemplo 83, usando el correspondiente aminoácido para cada ejemplo:

Ej. n.º	Estructura	Método de pureza	Pureza (%)	tR	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
84		Método D	99,9	3,3	526	524

Ej. n.º	Estructura	Método de pureza	Pureza (%)	tR	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
85		Método D	97,2	4,0 1	524	522
86		Método D	99,2	3,4	510	508

Ejemplo 87: ácido (R)-2-(etil-{3-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-3-hidroxi-propionico

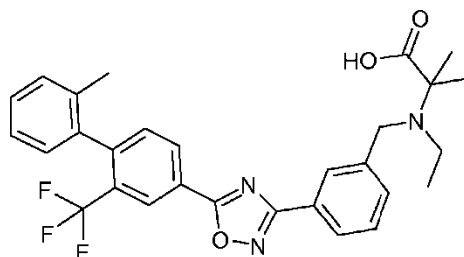


5

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo descrito en el ejemplo 69 partiendo de 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído, acetaldehído y D-serina. Se aisló como un sólido color crema. CL/EM (método B): 524 (M-H)⁻. 526 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 3,35 min (pureza: 99,0 %).

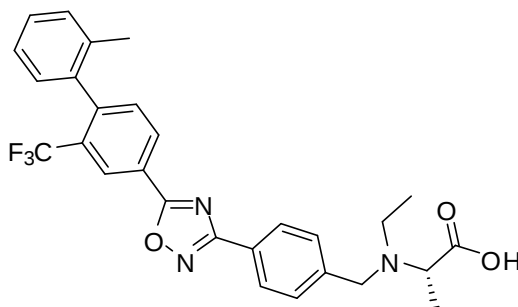
Ejemplo 88: ácido 2-(etil-{3-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-2-metil-propionico

10



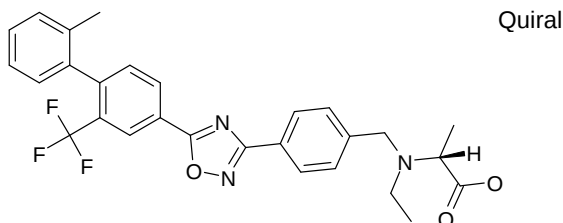
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo descrito en el ejemplo 87, sustituyendo D-serina por 2-metilalanina. Se aisló como un aceite de color amarillo pálido. CL/EM (método B): 522 (M-H)⁻. 524 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 3,49 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 89: ácido (2S)-2-(etil(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-amino)propanoico



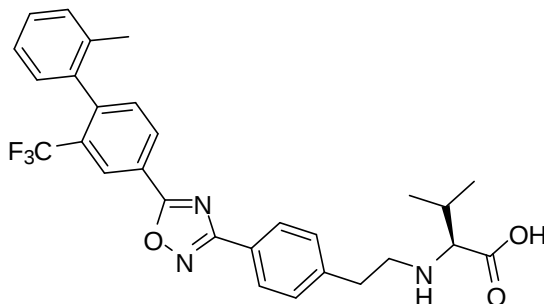
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo descrito en el ejemplo 69, pero usando acetaldehído (134 mg; 3,06 mmol) y ácido (S)-2-aminopropanoico (55 mg; 0,62 mmol). Se aisló como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,56 (1 H, s), 8,52 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,11 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,63 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,44-7,37 (2 H, m), 7,34-7,29 (1 H, m), 7,20 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 3,92 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 3,79 (1 H, d, J = 15,1 Hz), 3,55-3,44 (1 H, m), 2,72-2,57 (2 H, m), 2,05 (3 H, s), 1,26 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,06-0,97 (3 H, t, J = 7,0 Hz). CL/EM (método B): 510 (M+H) $^+$. HPLC (método D), tR 3,38 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 90: ácido (R)-2-(etil-{4-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-amino)-propionico



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo descrito en el ejemplo 89, sustituyendo el ácido (S)-2-aminopropanoico por D-alanina. Se aisló como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 508 (M-H) $^-$. 510 (M+H) $^+$. HPLC (método D), tR = 3,39 min (pureza: 99,08 %).

Ejemplo 91: ácido (2S)-3-metil-2-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetil-amino)butanoico



Etapla 1: (4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 5 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 39. Se aisló como un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 8,63 (1 H, s), 8,40 (1 H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 8,15 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,39-7,22 (3

H, m), 7,15 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,94 (2 H, s), 2,97 (2 H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,06 (3 H, s), 1,44 (1 H, s). CL/EM (método B): 425 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,31 min (pureza: 99,3 %).

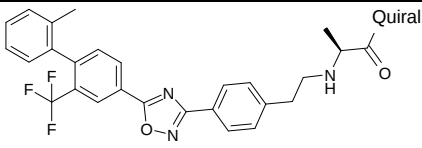
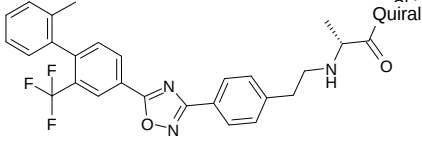
Etapas 2: 3-metil-2-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)butanoato de (2S)-terc-butilo

- 5 A (4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol (84 mg; 0,2 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIEA (71 µl; 0,4 mmol) y cloruro de mesilo (17 µl; 0,22 mmol), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se dejó atemperar a TA y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml), las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se eliminó el solvente al vacío. En la siguiente etapa se usó todo el residuo sin procesar sin purificación adicional. Se disolvió en dioxano (2 ml). Se añadieron carbonato de potasio (165 mg; 1,2 mmol) y 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-terc-butilo (104 mg; 0,60 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 72 horas, se diluyó con DCM (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml), las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con petróleo que contenía cantidades crecientes de EtOAc para obtener el compuesto del título como una goma incolora (86 mg, 72 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,63 (1 H, s), 8,39 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 8,12 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,43-7,21 (5 H, m), 7,16 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 2,99-2,68 (5 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,94-1,79 (1 H, m), 1,46 (9 H, s), 0,94 (6 H, dd, $J = 6,8, 3,7$ Hz). CL/EM (método B): 580 (M+H)⁺. HPLC (método D), tR 3,7 min (pureza: 94,9 %).

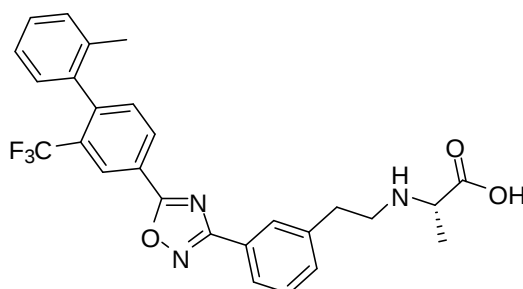
Etapas 3: ácido (2S)-3-metil-2-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)butanoico

- 20 A 3-metil-2-(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)butanoato de (2S)-terc-butilo (86 mg; 0,15 mmol) se añadió HCl 4M en dioxano y la mezcla se calentó en un tubo a 70 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó, a continuación, al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,56 (1 H, s), 8,50 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,08 (2 H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,51 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,40-7,38 (2 H, m), 7,31 (1 H, td, $J = 7,0, 2,3$ Hz), 7,18 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,09-2,80 (5 H, m), 2,16 (3 H, s), 1,99-1,90 (1 H, m), 0,96 (6 H, dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz). CL/EM (método B): 524 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 9,20 min (pureza: 97,7 %).

Los ejemplos que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el mismo protocolo que el ejemplo 91, usando el correspondiente aminoácido para cada ejemplo:

Ej. n.º	Estructura	Método de pureza	Pureza (%)	tR	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
92		Método D	99,7	2,54	496	494
93		Método G	99,4	2,93	496	494

- 30 **Ejemplo 94:** ácido (2S)-2-(3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenetilamino)-propanoico



Etapas 1: (3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 5 partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 40 y se aisló como un sólido de color blanco (1,03 g; 80 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,54-7,21 (m, 6H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 12,1, 6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 1H). CL/EM (método B): 425 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 4,30 min (pureza: 95,8 %).

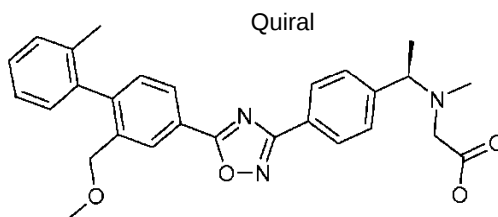
Etapas 2: ácido (2S)-2-(3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilamino)propanoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el protocolo usado en las etapas 2 y 3 del ejemplo 91, pero partiendo de (3-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol (84 mg; 0,2 mmol) y 2-aminopropionato de (2)-*terc*-butilo (87 mg; 0,6 mmol). Se aisló como un sólido de color blanco (133 mg; 96 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,33 (td, J = 4,0, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,31 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18-3,02 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 496 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 3,24 min (pureza: 99,1 %).

Los ejemplos que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el mismo protocolo que el ejemplo 94, usando el correspondiente aminoácido para cada ejemplo:

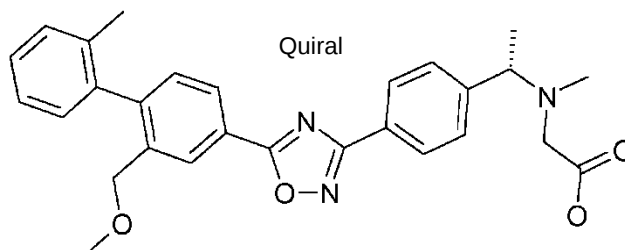
Ej. n.º	Estructura	Método de pureza	Pureza (%)	tR	Pico de masa [M] ⁺	Pico de masa [M] ⁻
95		Método D	99,9	2,79	496	494
96		Método F	93,5	9,07	524	522

Ejemplo 97: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicina, sal clorhidrato



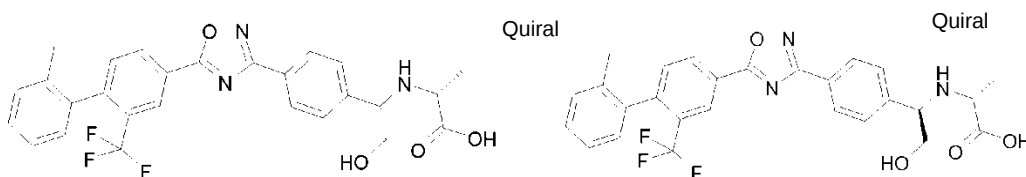
Se preparó N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 24 y del compuesto intermedio 3. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,20–8,14 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,29 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 12,7 Hz, 2H), 4,00–3,92 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,7 Hz, 3 H). CL/EM (método A): 472,3 (M+H)⁺, 526,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 4,62 min (pureza: 97,8 %).

Ejemplo 98: N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicina, sal clorhidrato



Se preparó N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 23 y del compuesto intermedio 3. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,21–8,15 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,30–26 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,23–4,14 (dd, J = 12,7 Hz, 2H), 3,97–3,96 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). CL/EM (método A): 472,3 (M+H)⁺, 526,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 4,64 min (pureza: 98,8 %).

Ejemplo 99 y ejemplo 100: N-[(1S)-2-hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato y N-[(1R)-2-hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato



Etapas 1: N-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de terc-butilo

A una solución del compuesto intermedio 46 (2 g; 0,0045 mol) en DMF (30 ml) se añadió el compuesto intermedio 1 (1,54 g; 0,0054 mol), trietilamina (2,5 ml; 0,018 mol) y T₃P (3,57 g; 0,0112 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y solución de NaHCO₃ al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener (1,2 g; 38 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. Este material sin procesar se recogió para la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (método A): 682,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 7,1 min (pureza: 70,3 %).

Etapas 2: N-[(1S)-2-hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato y N-[(1R)-2-hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alanina, sal clorhidrato

A una solución de N-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de terc-butilo (1,2 g; 0,0017 mol) en THF (25 ml) se añadió TBAF (50 mg; 0,1 eq.) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna usando cloroformo y metanol (90:10) como eluyente para obtener N-[2-hidroxi-1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-D-alaninato de terc-butilo como un aceite de color marrón, como mezcla de dos diastereómeros (0,7 g; 77 %). Los dos diastereómeros se separaron mediante cromatografía (SFC en Chiralpak ADH, 20 % cosolvente: 0,5 % de DEA en etanol, flujo total: 3 ml/min), eluyendo el primer isómero con un tR de 4,06 min y el segundo isómero con un tR de 5,25 min.

- 10 Cada diastereómero se disolvió en HCl 4 M en dioxano (4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 h y, a continuación, se calentó a 80 °C durante 2 h. Después se concentró a presión reducida. El material sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa, con agua/acetonitrilo como eluyentes, obteniéndose los compuestos del título como un sólido blanquecino.

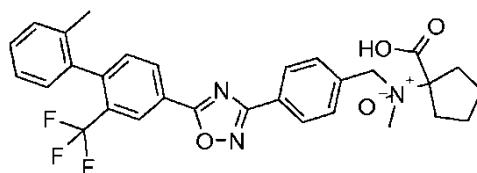
Primer diastereómero que eluye después de la hidrólisis: 50 mg; 43 %

- 15 RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 8,50-8,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12-8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,17-7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,30-1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (método A): 512,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,83 min (pureza: 99,2 %).

Segundo diastereómero que eluye después de la hidrólisis: 50 mg; 43 %

- 20 RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 8,50-8,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12-8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,17-7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,31-1,27 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (método A): 512,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,90 min (pureza: 99,4 %).

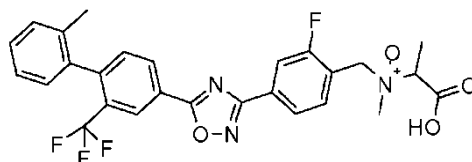
Ejemplo 101: ácido 1-[metil(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)nitroril]-ciclopentanocarboxílico



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 12 partiendo del ejemplo 53 (95,7 mg; 0,18 mmol). Después de la evaporación de los solventes, la mezcla sin procesar se trituró en DMSO/MeCN 1:1 (2 ml), se filtró y se lavó con MeCN, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (69,50 mg; 70,5 %).

- 30 RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,65 (da, J = 1,4 Hz, 1H), 8,43 (dda, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 8,35-8,28 (m, 2H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,23 (m, 3H), 7,17 (da, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (da, J = 12,6 Hz, 1H), 4,48 (da, J = 12,6 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,96-2,70 (m, 1H), 2,70-2,32 (m, 2H), 2,20-1,66 (m, 5H), 2,08 (s, 3H). CL/EM (método A): 552,5 (M+H)⁺. 550,5 (M+H)⁻. HPLC (método A), tR 5,15 min (pureza: 98,4 %).

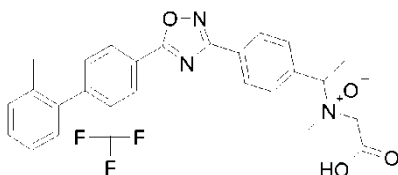
Ejemplo 102: ácido 2-[(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-(metil)nitroril]propanoico



El ejemplo 50 (100 mg; 0,18 mmol) se disolvió en EtOAc y se lavó con solución sat. de NaHCO₃. Se añadió ácido acético glacial (1 ml) y la solución resultante se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. A continuación se siguió el procedimiento general 12 partiendo del ejemplo 50 como compuesto parental (92,4 mg; 0,18 mmol). Tras la evaporación de los solventes, la mezcla sin procesar se disolvió en una mezcla 1:1 de DMSO/MeCN (1 ml) y se purificó mediante MD-Autoprep. El compuesto del título se aisló como un sólido de color

blanco como una mezcla diastereomérica 47:53 (CL/EM método A). RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,64 (da, J = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (dda, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,99-7,84 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,23 (m, 3H), 7,16 (da, J = 7,4 Hz, 1H), 4,87 y 4,81 (2 sa, 2H), 4,47-4,31 y 4,24-4,07 (2 m, 1H), 3,28 y 3,19 (2 s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,92 y 1,80 (2 d, J = 6,9 Hz, 3H). CL/EM (método A): 2 pares de diastereómeros a tR 1,87 min (47 %) y 1,94 min (53 %): 530,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,84 min (pureza: 94,1 %).

Ejemplo 103: ácido {metil[1-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-nitroril}acético



El ejemplo 40 (50 mg; 0,09 mmol) se disolvió en EtOAc y se lavó con solución sat. de NaHCO₃. Se añadió ácido acético glacial (1 ml) y la solución resultante se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. A continuación se siguió el procedimiento general 12 partiendo del ejemplo 40 como compuesto parental (44,6 mg; 0,09 mmol). Tras la evaporación de los solventes, la mezcla sin procesar se disolvió en una mezcla 1:1 de DMSO/MeCN (1 ml) y se purificó mediante MD-Autoprep. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco como una mezcla diastereomérica 22:78 (CL/EM método A). RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,68-8,61 (m, 1H), 8,50-8,08 (m, 3H), 7,84-7,56 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,42-7,22 (m, 3H), 7,17 (da, J = 6,7 Hz, 1H), 5,47-5,27 (m, 1H), 4,80 (da, J = 14,2 Hz, 1H), 4,62 (da, J = 14,2 Hz, 1H), 3,90 y 3,48 (2 s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 3H). CL/EM (método A): 2 pares de diastereómeros a tR 1,87 min (22 %) y 1,94 min (78 %): 512,5 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,15 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 104: ensayos *in vitro*

Preparación de membranas: se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P₁ o S1P₃ para su uso en estudios de unión a ligando. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y en mezcla de inhibidores de proteasas completa 1× (Roche) y se rompieron a 4 °C mediante descompresión de N₂ usando una bomba de disrupción celular (Parr Instrument). Después de la centrifugación a 1000 RPM durante 10 min a 4 °C, el sobrenadante se diluyó (2×) en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19 000 RPM durante 75 min a 4 °C. A continuación, el sedimento se resuspendió en HEPES 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y un cóctel completo de inhibidores de proteasas sin EDTA 1×, y se homogeneizó usando un homogeneizador manual. Las membranas se ultracongelaron en N₂ líquido y se conservaron a -80 °C.

Ensayo de unión al receptor: se añadió [33P]esfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) para realizar ensayos de competencia en DMSO al 20 % con los compuestos. Se añadieron las membranas y microesferas para SPA con WGA (GE Healthcare) para dar un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos o 50 µl en placas de 384 pocillos con concentraciones de ensayo de [33P]esfingosina 1-fosfato 30 pM o 15 pM (para S1P₁ o S1P₃, respectivamente), HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,4 %, 1-5 µg/pocillo de proteínas en placas de 96 pocillos frente a 0,6-1 µg/pocillo de proteínas en placas de 384 pocillos y 100 µg/pocillo de microesferas para SPA con WGA en placas de 96 pocillos frente a 75 µg/pocillo de microesferas para SPA con WGA en placas de 384 pocillos. La unión se realizó durante 60 min a TA en un agitador y la radiactividad unida se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. Las muestras por triplicado se promediaron y normalizaron como porcentaje de inhibición con respecto a la inhibición total (solo DMSO en el pocillo) y unión inespecífica (exceso de 1000 veces de S1P no marcado). Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism o el software Genedata.

Ensayos funcionales celulares: internalización del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1P₁) en una línea celular humana (U2OS) en un formato de placa de 384 pocillos usando un análisis por imagen celular.

Jo, E.; Sanna, M. G.; Gonzalez-Cabrera, P. J.; Thangada, S.; Tigyi, S.; Osborne, D. A.; Hla, T.; Parrill, A. L.; Rosen, H. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 703

El ensayo de internalización de S1P₁ se realizó en placas de 384 pocillos (Corning® 384 negra con fondo transparente 3712) usando células S1P₁-U2OS de Biolumage (C039A), una línea celular epitelial humana (células epiteliales de osteosarcoma óseo humano). Estas células expresaban el receptor S1P₁ humano fusionado a la proteína fluorescente verde (EGFP). Un promotor estándar de CMV (promotor de citomegalovirus) controla la expresión de S1P₁-EGFP y la expresión continua se mantuvo mediante la adición de geneticina al medio de cultivo.

La desensibilización del receptor S1P₁ inducía la internalización en los endosomas de la proteína de fusión S1P₁-EGFP localizada en membrana, lo que puede controlarse mediante análisis por imagen celular.

5 Las células se dispusieron en placas en medio con bajo contenido en suero (medio de Eagle modificado por Dulbecco [DMEM] con Glutamax-1 y alto contenido en glucosa, penicilina/estreptomicina al 1 %, suero de ternera fetal [STF] al 1 % y 0,5 mg/ml de geneticina) y se dejaron toda la noche.

Al día siguiente, las células S1P₁-U2OS se incubaron en 20 µl de medio sin suero (DMEM con Glutamax-1 y alto contenido en glucosa, albúmina sérica bovina [BSA] sin ácidos grasos al 0,1 %, 10 mM, ácido N'-2-hidroxietilpiperazin-N'-2 etanosulfónico [HEPES] 1 M) durante 2 horas a 37 °C/5 % CO₂.

10 Las células se trataron a continuación con 4 µl de compuestos/agonistas (6×/3 % DMSO) para un volumen total de 24 µl y las placas se incubaron durante 1 hora a 37 °C/5 % CO₂.

Las células S1P₁-U2OS se fijaron con 25 µl de paraformaldehído al 8 % y se tiñeron con colorante Hoechst 33345 (1:1.000) durante 20 minutos.

Se lavaron tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se sellaron las placas.

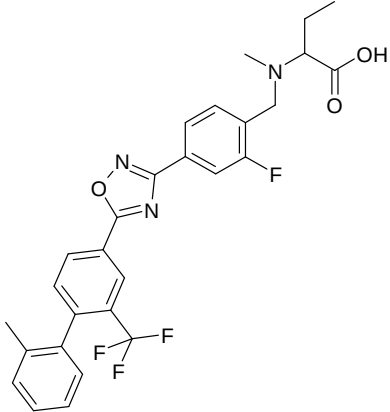
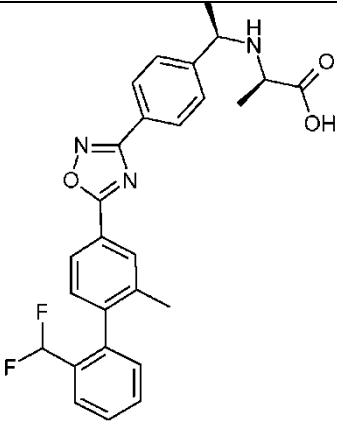
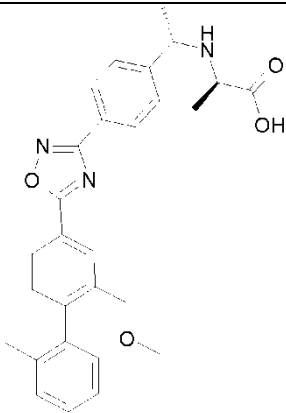
15 La internalización del receptor S1P₁-EGFP se midió en Cellomics calculando el «recuento de manchas por objeto» («objeto» corresponde al núcleo y «mancha» corresponde al receptor S1P₁-EGFP). Los datos de internalización se visualizaron gracias a vHCS View y se analizaron usando el software Genedata®.

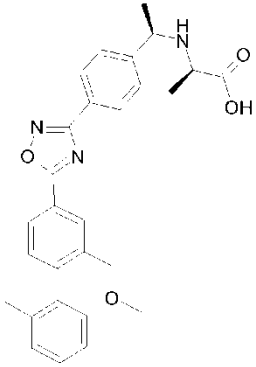
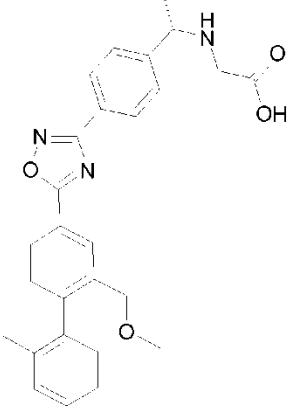
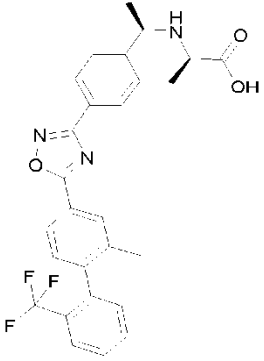
20 Los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad como agentes inmunorreguladores como ha demostrado su actividad como agonistas potentes del receptor S₁P₁ según se midió en los ensayos descritos anteriormente. La K_i de los compuestos de fórmula (I) y sus subfórmulas para S₁P₁ es inferior a 0,1 µM. Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una K_i para el receptor S1P₁ por debajo de 0,01 µM. Los compuestos más preferidos de fórmula (I) muestran una K_i para S₁P₁ inferior a 0,001 µM. Los compuestos de fórmula (I) muestran una selectividad por el receptor S₁P₁ por encima de los receptores S₁P₃ según se midió mediante el cociente entre la K_i para el receptor S₁P₁ receptor y la K_i para el receptor S₁P₃ evaluadas en el ensayo de unión descrito anteriormente. El cociente entre K_i S₁P₁ y K_i S₁P₃ es superior a 20, preferiblemente más de 50, más preferiblemente más de 100 e incluso más preferiblemente más de 1000.

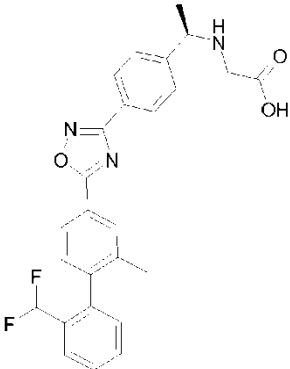
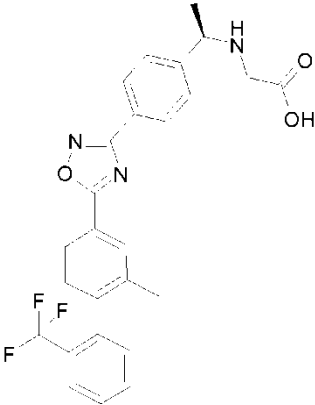
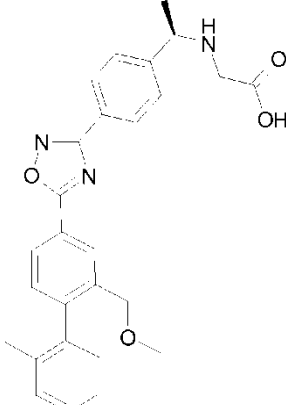
La «potencia» o la «actividad» de los compuestos se determina mediante los valores de K_i según lo evaluado en uno de los ensayos de unión descritos anteriormente, en placas de 96 o de 384 pocillos. Los valores de K_i más bajos caracterizan a los compuestos más potentes o activos, según la presente invención.

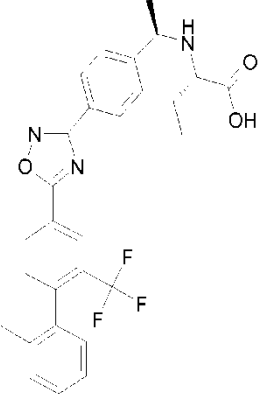
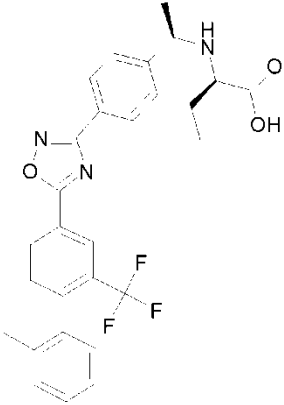
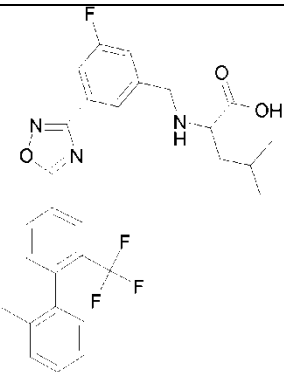
Se han obtenidos los siguientes resultados:

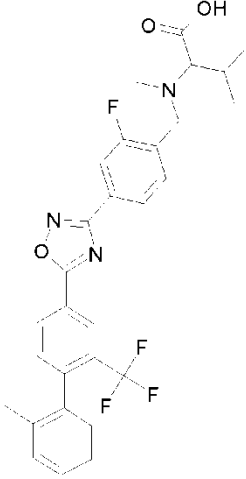
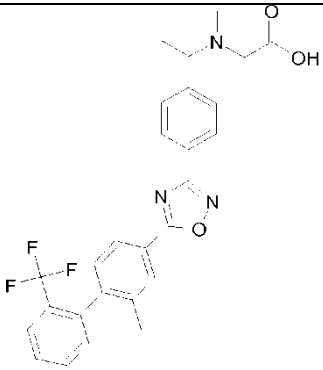
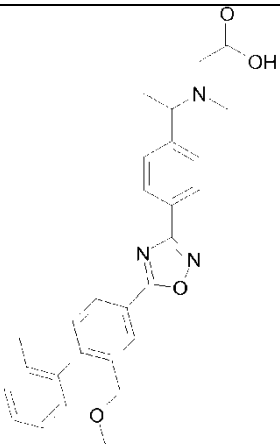
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	K _i [M] (placa de 384 pocillos)	K _i [M] (placa de 384 pocillos)	K _i [M] (placa de 96 pocillos)	K _i [M] (placa de 96 pocillos)

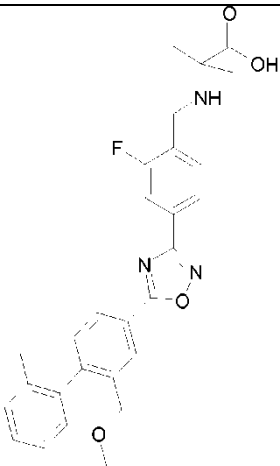
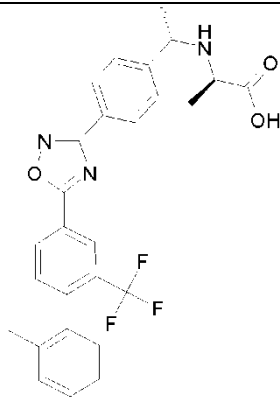
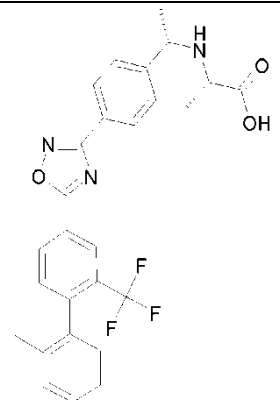
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
1		4,33E-08	2,81E-09	1,77E-06	---	---
2		1,03E-08	1,42E-09	>2,000E-05	2,800E-10	---
3		8,19E-09	2,00E-09	2,59E-06	3,400E-10	---

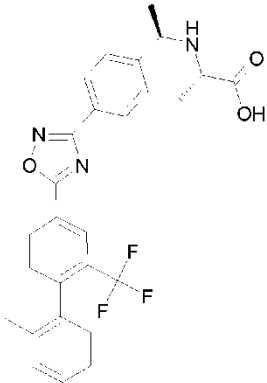
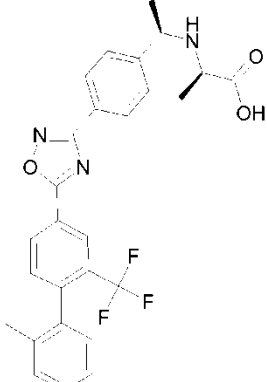
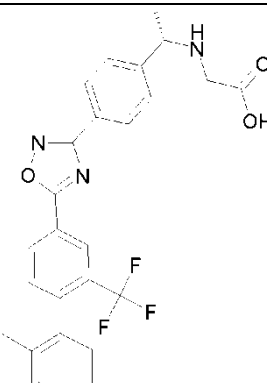
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
4		2,00E-09	9,18E-10	8,63E-07	1,450E-10	2,200E-06
5		4,33E-09	1,27E-09	1,23E-06	---	---
6		7,57E-09	2,18E-09	>2,000E-05	9,920E-10	>2,000E-05

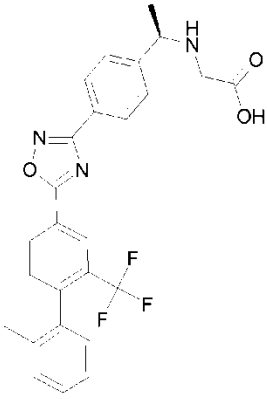
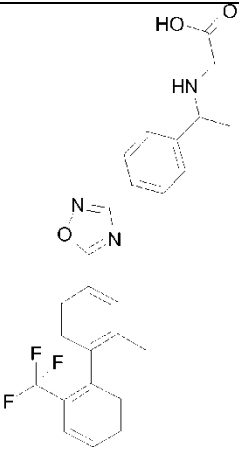
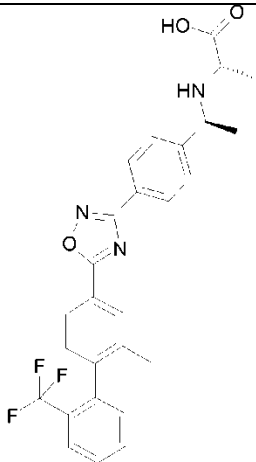
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
7		1,79E-08	1,64E-09	5,24E-06	3,700E-10	>2,000E-05
8		2,69E-08	3,68E-09	6,38E-06	9,130E-10	>2,000E-05
9		4,34E-09	1,11E-09	4,94E-07	1,750E-10	7,700E-07

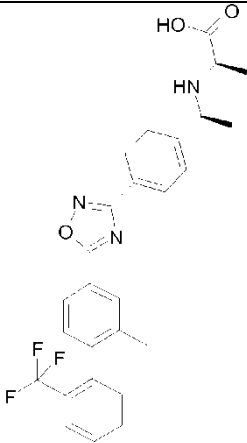
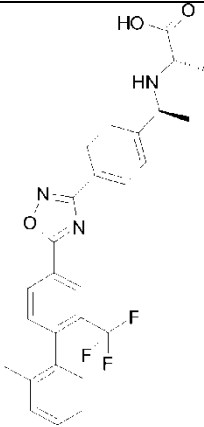
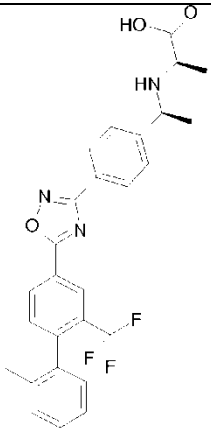
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
10		1,87E-07	1,94E-08	---	---	---
11		2,60E-08	3,96E-09	2,32E-06	---	---
12		2,89E-08	2,58E-09	6,43E-07	---	---

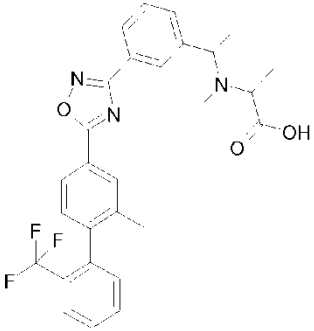
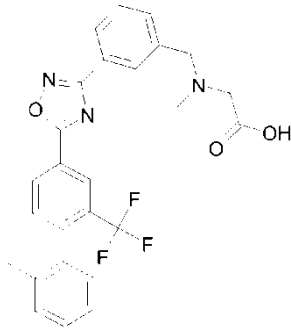
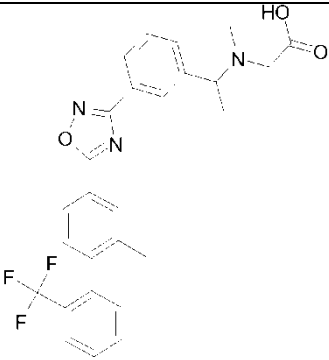
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
13		2,83E-07	5,23E-09	1,53E-06	---	---
14		8,62E-08	4,78E-09	>2,000E-05	---	---
15		8,93E-08	1,98E-09	5,68E-07	---	---

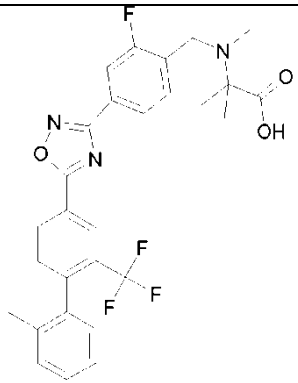
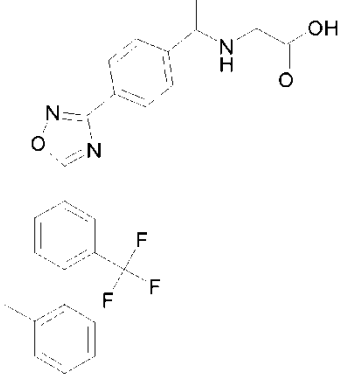
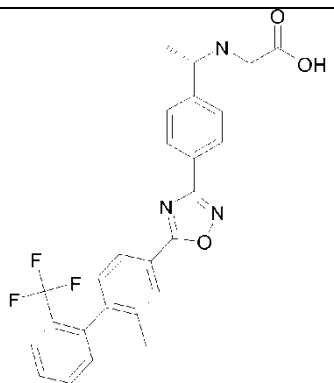
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
16		8,43E-09	1,23E-09	7,20E-07	---	---
17		2,10E-08	2,01E-09	2,25E-06	---	---
18		1,16E-07	1,03E-08	3,65E-06	---	---

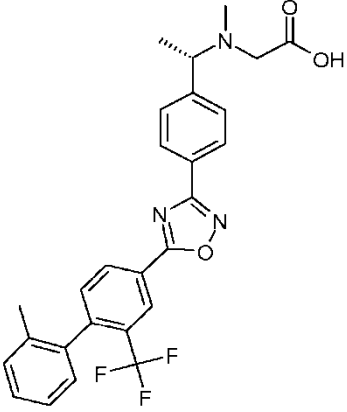
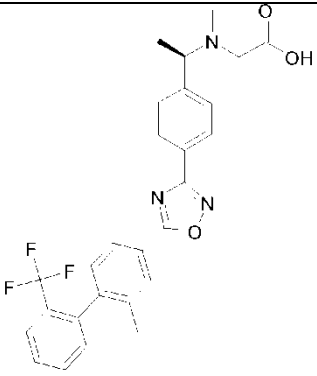
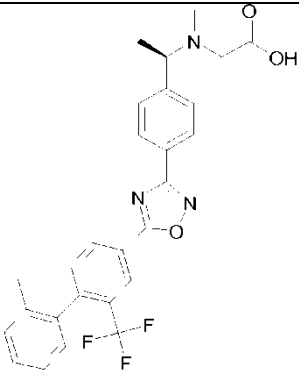
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
19		4,56E-08	3,98E-09	2,56E-06	---	---
20		7,57E-09	1,63E-09	2,27E-06	8,670E-10	6,830E-06
21		1,12E-08	2,19E-09	1,21E-06	---	---

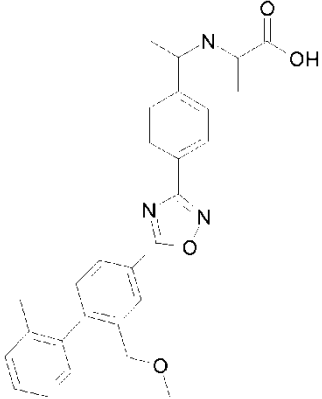
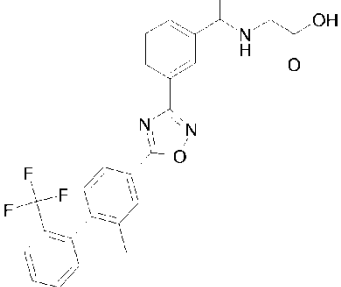
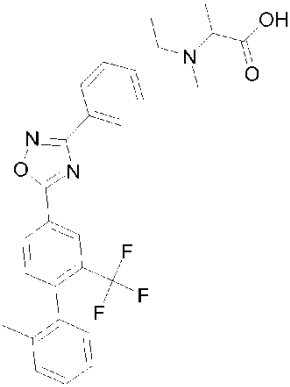
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
22		6,51E-09	1,72E-09	4,70E-07	4,140E-10	5,980E-07
23		2,13E-08	1,71E-09	7,05E-06	---	---
24		8,94E-08	4,29E-09	---	---	---

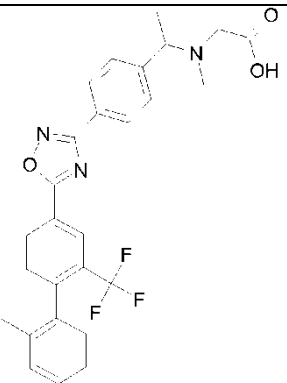
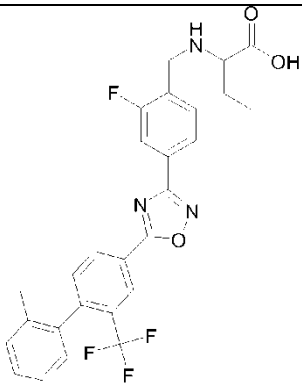
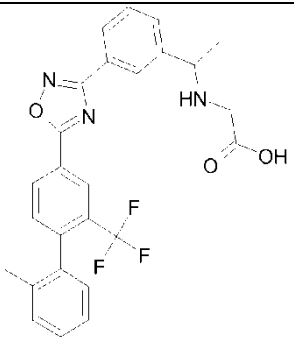
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
25		2,81E-08	2,59E-09	>2,000E-05	---	---
26		2,16E-08	2,24E-09	1,65E-06	---	---
27		7,84E-09	2,21E-09	1,33E-06	---	---

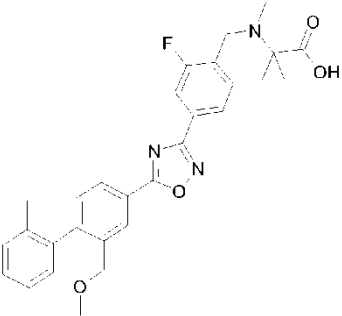
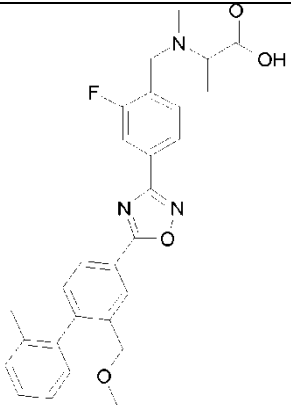
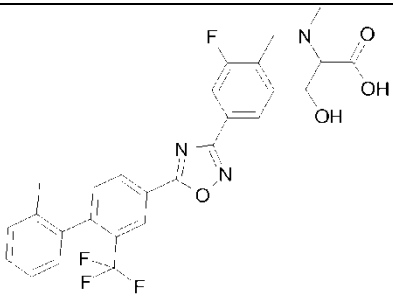
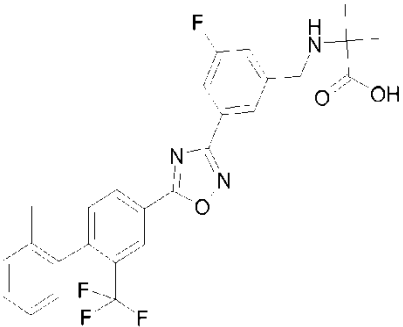
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
28		5,17E-06	1,38E-08		---	---
29		4,60E-08	5,95E-10	5,84E-08	---	---
30		4,10E-07	1,43E-08	---	---	---

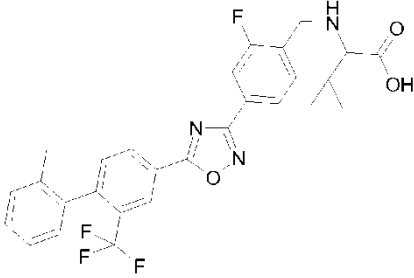
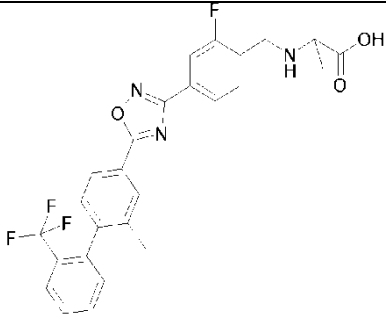
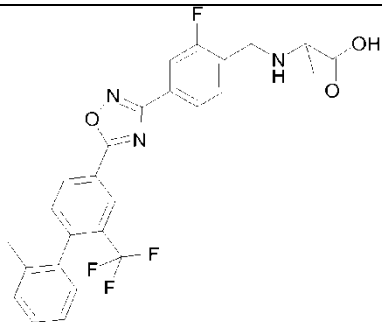
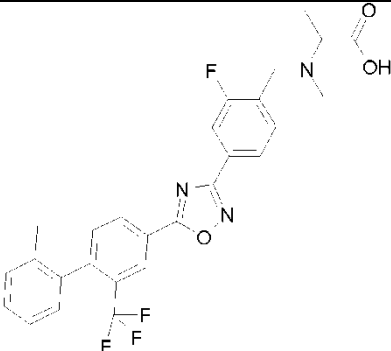
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
31		3,66E-08	5,32E-09	2,54E-06	---	---
32		7,58E-09	1,69E-09	4,33E-07	---	---
33		9,10E-08	5,77E-09	---	---	---

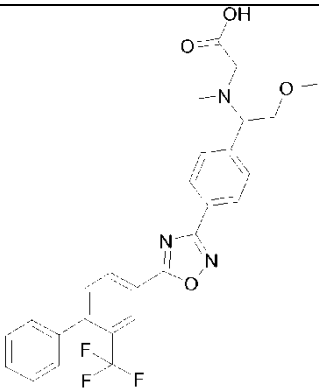
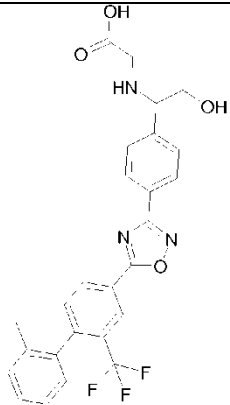
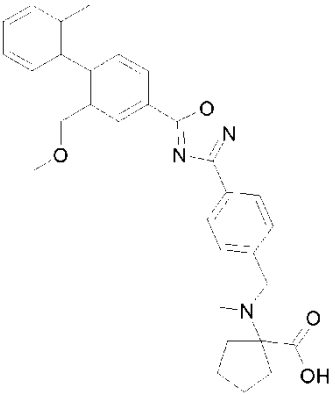
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
34		2,63E-08	4,47E-09	6,00E-06	---	---
35		2,11E-07	6,14E-09	---	---	---
36		3,36E-08	2,55E-09	7,93E-07	---	---

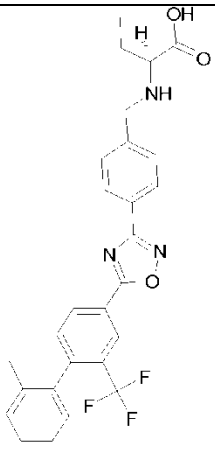
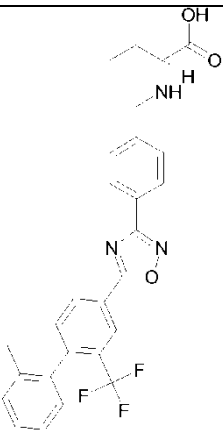
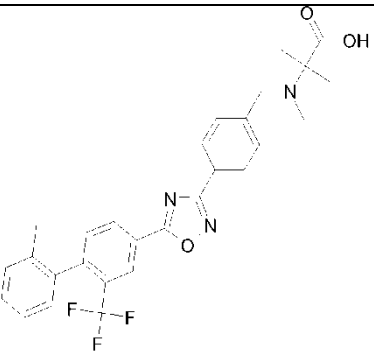
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
37		1,51E-08	1,44E-09	3,40E-06	---	---
38		7,79E-08	2,84E-09	1,43E-06	---	---
39		2,09E-08	4,34E-09	3,18E-06	---	---

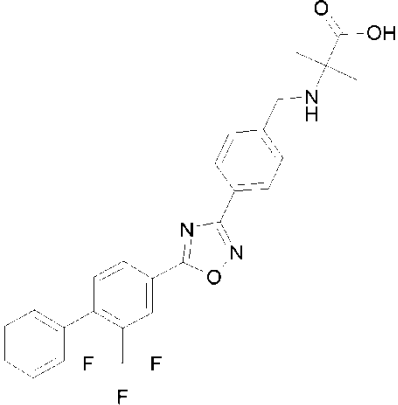
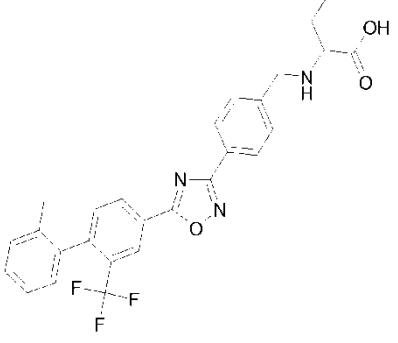
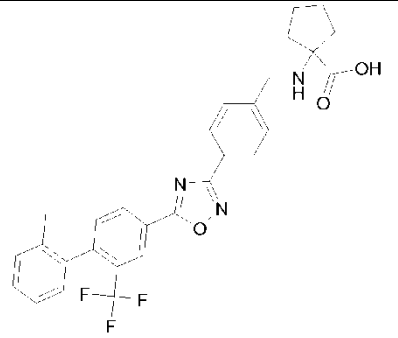
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
40		1,78E-08	2,17E-09	5,32E-07	---	---
41		1,28E-08	4,88E-09	8,72E-06	---	---
42		7,17E-09	1,02E-09	1,06E-07	---	---

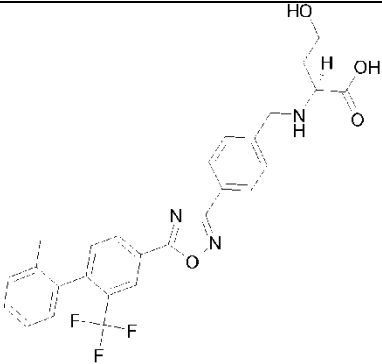
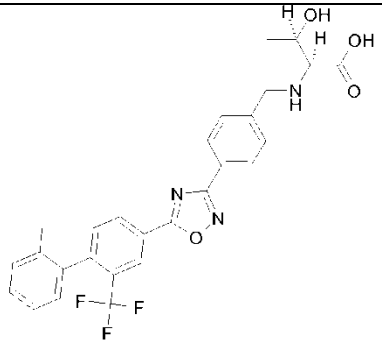
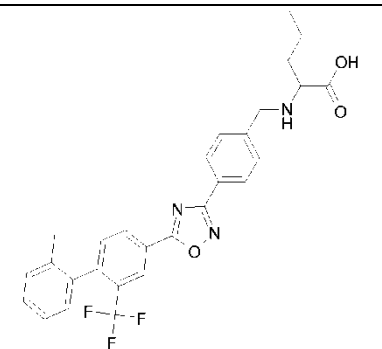
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
43		2,41E-08	2,32E-09	8,40E-07	6,300E-10	3,150E-06
44		6,29E-09	1,58E-09	8,69E-07	---	---
45		3,08E-08	2,68E-09	4,36E-07	---	---
46		9,34E-09	7,94E-10	9,55E-08	---	---

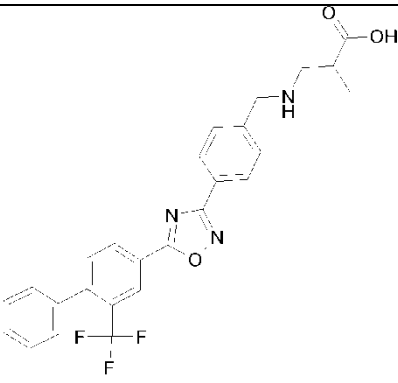
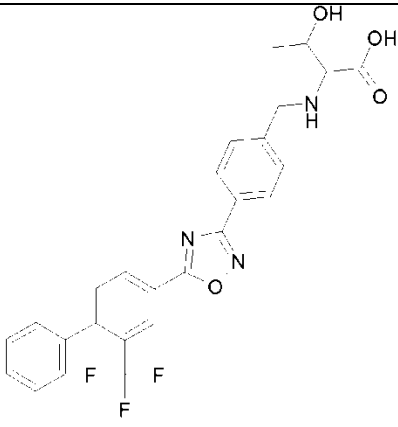
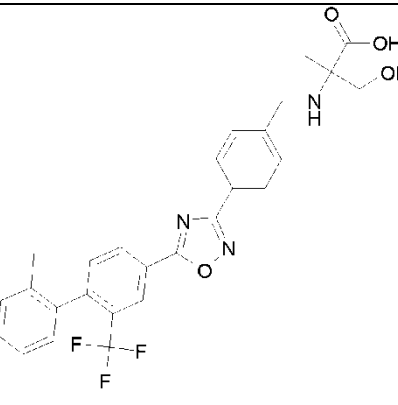
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
47		3,91E-08	4,26E-09	1,95E-05	---	---
48		2,38E-08	4,68E-09	>2,000E-05	---	---
49		1,38E-08	1,06E-09	9,71E-07	---	---
50		2,58E-08	3,02E-09	6,61E-07	---	---

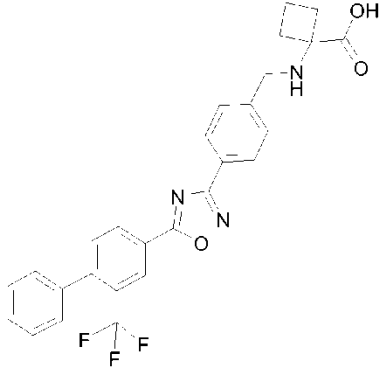
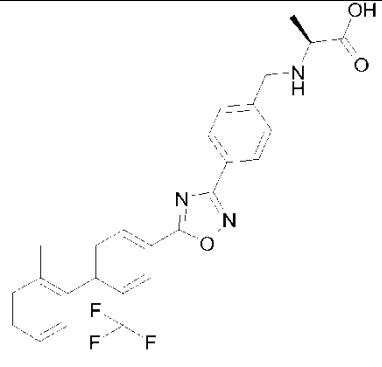
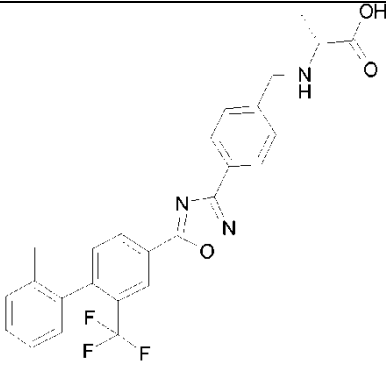
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
51		2,98E-08	7,52E-09	---	---	---
52		1,02E-08	3,76E-09	1,08E-06	---	---
53		4,22E-08	3,97E-09	3,64E-06	---	---

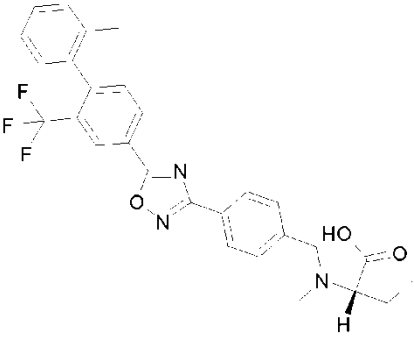
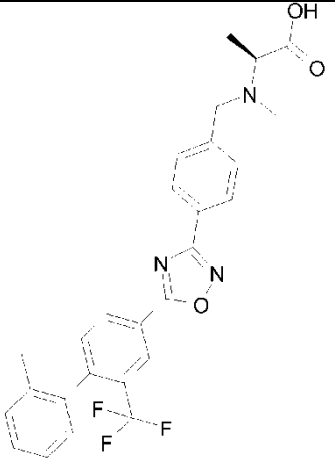
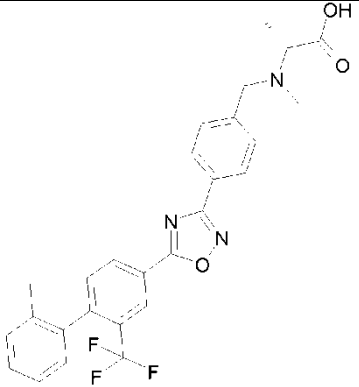
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
54		3,97E-08	7,95E-09	6,69E-06	---	---
55		1,68E-08	2,20E-09	8,02E-07	---	---
56		5,78E-08	4,13E-09	8,54E-06	---	---

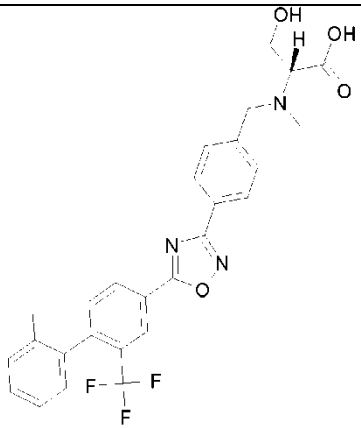
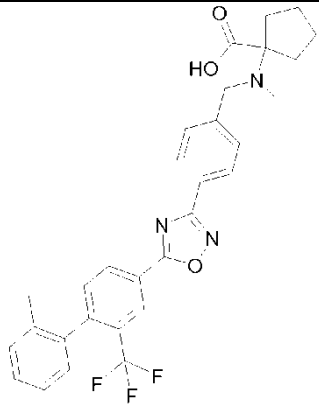
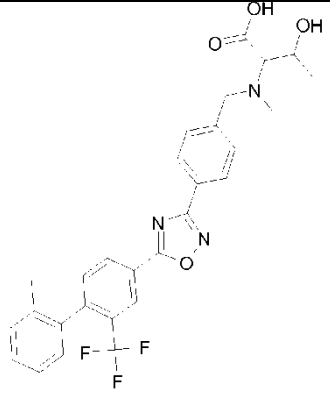
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
57		1,99E-08	5,69E-09	>2,000E-05	---	---
58		4,87E-09	3,39E-09	5,22E-06	---	---
59		4,44E-08	6,83E-09	>2,000E-05	---	---

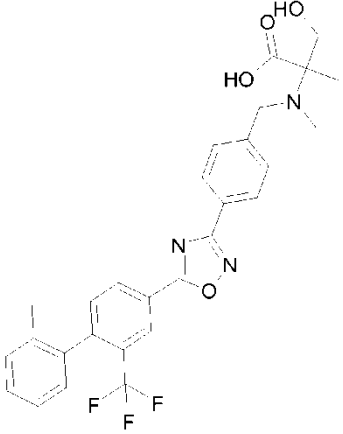
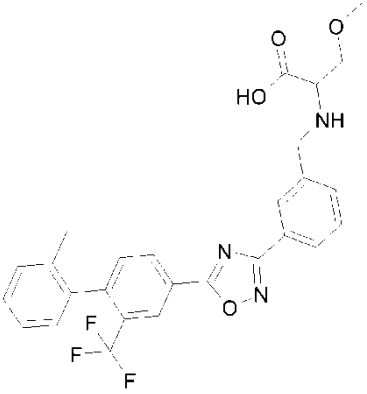
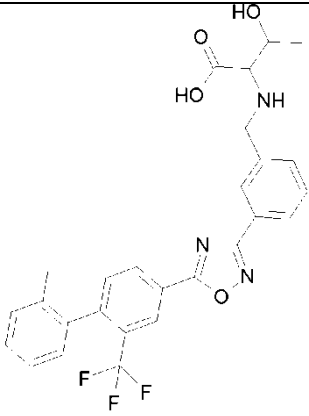
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
60		2,42E-08	3,46E-09	1,03E-06	---	---
61		2,33E-08	4,27E-09	1,15E-06	---	---
62		7,33E-08	3,81E-09	---	---	---

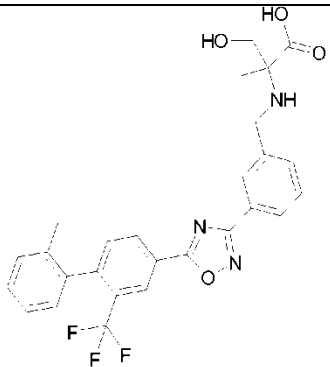
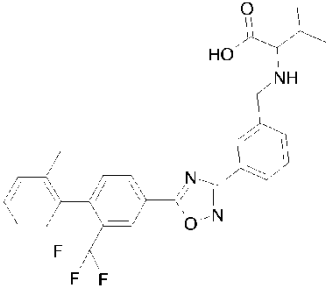
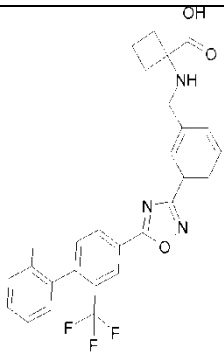
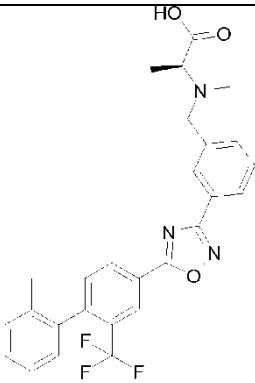
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
63		3,47E-09	1,15E-09	2,02E-07	---	---
64		4,59E-08	6,78E-09	1,99E-06	---	---
65		7,53E-09	4,82E-09	2,56E-06	---	---

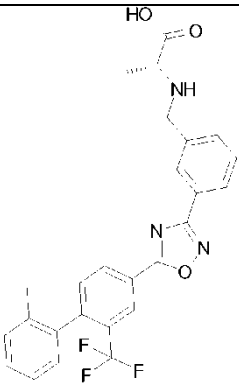
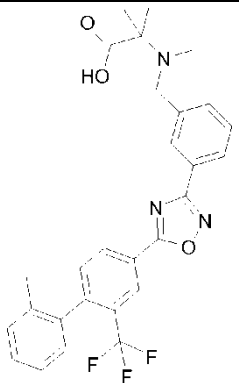
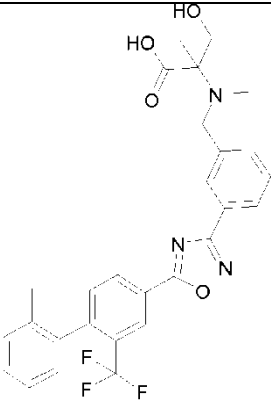
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
66		2,76E-08	3,86E-09	9,31E-07	---	---
67		2,85E-08	3,45E-09	4,49E-06	---	---
68		2,05E-08	2,47E-09	7,57E-06	---	---

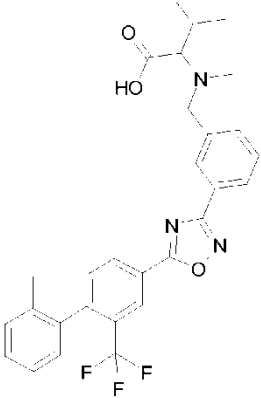
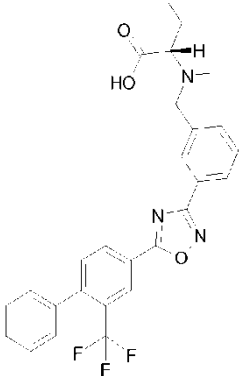
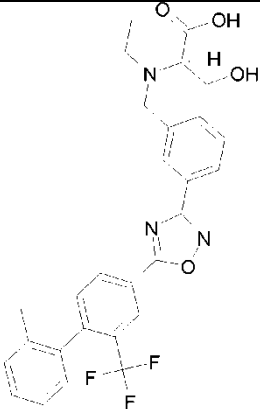
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
69		4,91E-08	5,20E-09	4,07E-06	---	---
70		1,88E-08	2,98E-09	7,53E-07	---	---
71		5,66E-09	2,00E-09	7,70E-07	---	7,010E-07

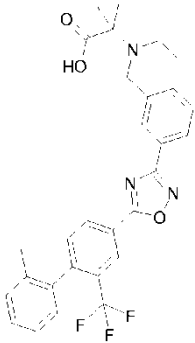
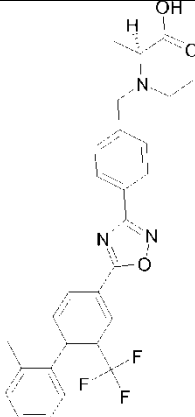
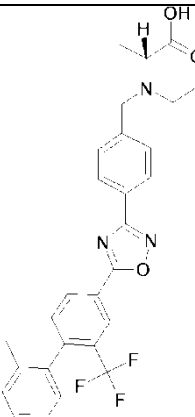
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
72		3,19E-08	3,94E-09	2,66E-06	---	---
73		2,98E-08	2,27E-09	5,42E-06	---	---
74		1,06E-07	8,53E-09	---	---	---

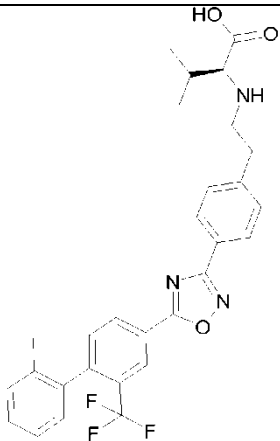
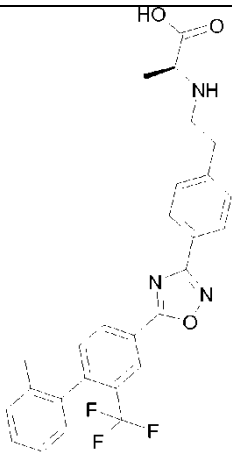
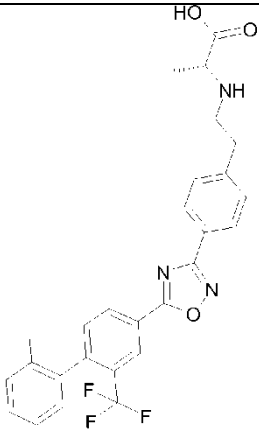
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
75		3,02E-08	5,30E-09	2,30E-06	---	---
76		1,33E-07	1,50E-08	---	---	---
77		3,99E-08	5,47E-09	---	---	---

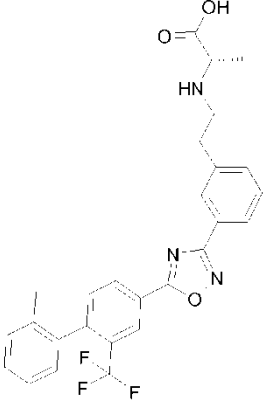
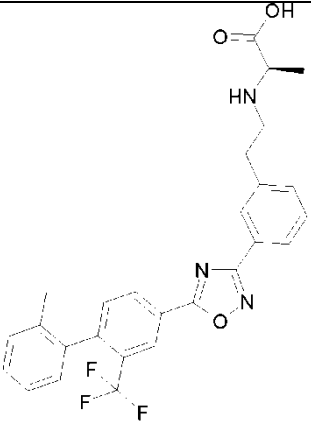
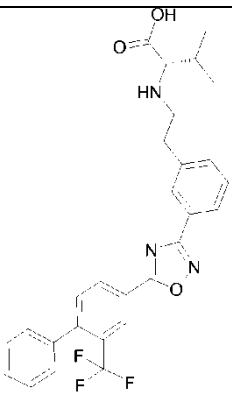
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
78		2,23E-08	2,16E-09	2,78E-07	---	---
79		1,51E-08	1,07E-09	2,67E-07	---	3,320E-08
80		1,22E-09	3,18E-10	3,51E-08	---	---
81		4,95E-08	1,72E-09	1,72E-07	---	---

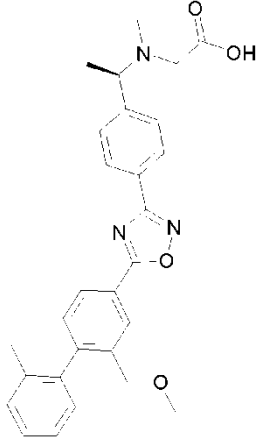
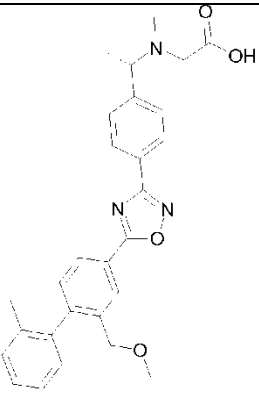
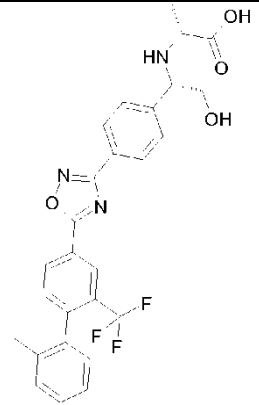
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
82		2,51E-08	1,01E-09	1,17E-07	---	---
83		7,55E-08	3,56E-09	---	---	---
84		8,46E-08	4,25E-09	---	---	---

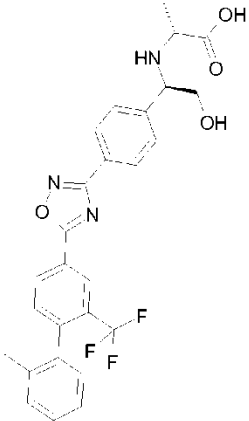
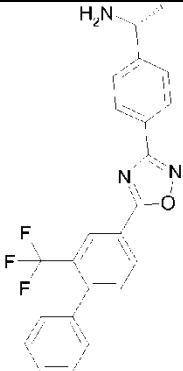
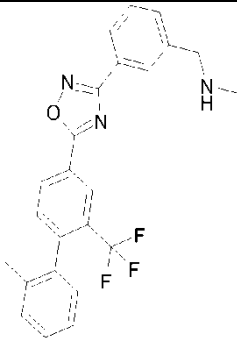
		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
85		4,79E-08	5,26E-09	7,93E-07	---	---
86		3,97E-08	5,88E-09	5,55E-07	---	---
87		2,49E-08	2,29E-09	4,68E-07	---	---

		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
88		6,97E-08	2,85E-09	---	---	---
89		3,22E-08	2,56E-09	2,03E-06	---	---
90		7,92E-09	2,48E-09	9,48E-07	---	---

		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
91		3,45E-08	8,12E-09	7,36E-06	---	---
92		2,95E-08	6,94E-09	1,24E-06	---	---
93		2,86E-08	1,22E-08	4,67E-06	---	---

		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
94		2,91E-09	1,01E-09	7,40E-08	1,850E-10	---
95		4,25E-09	8,46E-10	1,12E-07	2,150E-10	---
96		3,73E-09	5,33E-10	1,78E-07	---	---

		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
97		---	---	---	7,800E-10	4,800E-07
98		---	---	---	6,200E-10	>2,000E-05
99		---	---	---	8,850E-10	2,300E-06

		Internaliza- ción de S1P1	Unión a S1P1	Unión a S1P3	Unión a S1P1	Unión a S1P3
Ej. n.º	Fórmula	CE50	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 384 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)	Ki [M] (placa de 96 pocillos)
100		---	---	---	1,090E-09	2,450E-06
M1		---	---	---	4,050E-10	1,450E-06
M2		---	---	---	5,600E-10	2,400E-08

Ejemplo 105: modelos animales para evaluar la eficacia *in vivo* de agonistas de S1P

Modelo de linfopenia inducida por agonistas de S1P en ratones

5 Los ratones C57BL/6 hembra (Elevage Janvier) (8 semanas de edad) recibieron agonistas de S₁P por vía oral. Se obtuvieron muestra de sangre en ratones heparinizados (100 UI/kg, i.p.) mediante punción intracardiaca o retroorbital bajo anestesia con isoflurano de 2 a 120 horas tras el tratamiento con el fármaco. Se cuentan los

leucocitos (linfocitos y neutrófilos) usando un contador Beckman/Coulter. La calidad de las muestras de sangre se evalúa mediante el recuento de eritrocitos y plaquetas.

Modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) inducida por MOG en ratones

- 5 La EAE se indujo en ratones hembra de 9 semanas de edad (C57BL/6, Elevage Janvier) mediante inmunización frente a MOG. Los ratones recibieron toxina pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) mediante administración i.p. y 100 µl de una emulsión que contenía el péptido MOG35-55 (NeoMPS, 200 µg/ratón), *Mycobacterium tuberculosis* (0,25 mg/ratón) en adyuvante completo de Freund (DIFCO), mediante inyección subcutánea en el lomo. Dos días después se administró una inyección adicional de toxina Pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) por vía i.p. Tras la inducción de EAE, los ratones se pesaron diariamente y el
- 10 deterioro neurológico se cuantificó usando una escala clínica de 15 puntos en la que se evaluaba la parálisis (cola, patas traseras y patas delanteras), la incontinencia y la muerte.

Datos farmacocinéticos:

Las propiedades farmacocinéticas del compuesto del ejemplo 31, ácido 2-({2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-trifluorometil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-metil-amino)-2-metil-propionico, son las siguientes:

% de linfopenia en ratón a las 48 h	67+/-6
Parámetros FC de linfopenia (ratón)	FC-FD (30 mpk)
AUC _∞ plasmática (h*ng/ml)	74 978
C _{máx} (ng/ml)	7423
T _{máx} (h)	2
T _{1/2} (h)	6,3
Cl/F (l/kg/h)	0,4
Relación cerebro/plasma: AUCZ (h*ng/ml)	3,5
Relación ganglio linfático/plasma: 24h / 48h	2,5 / 2,7

15

Puntuación clínica

-1- Cola

- Puntuación = 0 Ratón normal que mantiene la cola erecta durante el movimiento.
- Puntuación = 1 Si el extremo de la cola está flácido con tendencia a caerse.
- 20 - Puntuación = 2 Si la cola está completamente flácida y se arrastra por la mesa.

-2- Patas traseras:

- Puntuación = 0 Ratón normal con caminar enérgico que no arrastra sus patas.
- Puntuación = 1 Cualquiera de las siguientes pruebas es positiva:
- 25 -a- Prueba de lanzamiento: mientras que se sujeta la cola entre los dedos pulgar e índice, coloque al animal sobre su espalda y observe el tiempo que tarda en ponerse derecho. Un ratón sano se dará la vuelta inmediatamente. El retraso sugiere debilidad en las patas traseras.
- b- Coloque al ratón en la parte superior de la jaula y observe si es capaz de cruzar de un lado a otro. Si una o ambas patas se deslizan con frecuencia entre las barras se considera que existe una parálisis parcial.

- Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.

- Puntuación = 3 Una o ambas patas delanteras muestran signos de parálisis aunque se conservan algunos movimientos; por ejemplo: el animal puede agarrarse y aferrarse a la cara interna de la parte superior de la jaula durante un momento breve antes de dejarse caer.

5 - Puntuación = 4 Cuando ambas patas están paralizadas y el ratón las arrastra cuando se mueve.

-3 Patas delanteras:

- Puntuación = 0 Un ratón normal usa sus patas delanteras para agarrarse y andar de forma activa y mantiene la cabeza erguida.

10 - Puntuación = 1 Los animales pueden andar aunque es difícil debido a la debilidad en una o ambas patas, por ejemplo, se considera que las patas delanteras son débiles si el ratón tiene dificultad para agarrarse a la cara interna de la parte superior de la caja. Otro signo de debilidad es la caída de la cabeza.

- Puntuación = 2 Cuando una pata delantera está paralizada (imposibilidad de agarrarse y el ratón da vueltas alrededor de la pata paralizada). En este momento, la cabeza también ha perdido la mayor parte de su tono muscular.

15 - Puntuación = 3 El ratón no puede moverse, y el alimento y el agua son inalcanzables.

-4- Vejiga:

Puntuación = 0 Un ratón normal controla completamente su vejiga.

Puntuación = 1 Un ratón se considera incontinente cuando la parte inferior de su cuerpo está empapada de orina.

-5- Muerte:

20 Puntuación = 15

La puntuación final para cada animal se determina mediante la suma de todas las categorías mencionadas anteriormente. La puntuación máxima para los animales vivos es de 10.

A día 12 (primeros signos de parálisis) los ratones se estratificaron en grupos experimentales (n = 10) según la puntuación clínica y la pérdida de peso corporal. El tratamiento semicurativo se inició el día 14.

25 Ejemplo 106: preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1. Comprimidos: Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

30 Formulación 2. Cápsulas: Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se coloca dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

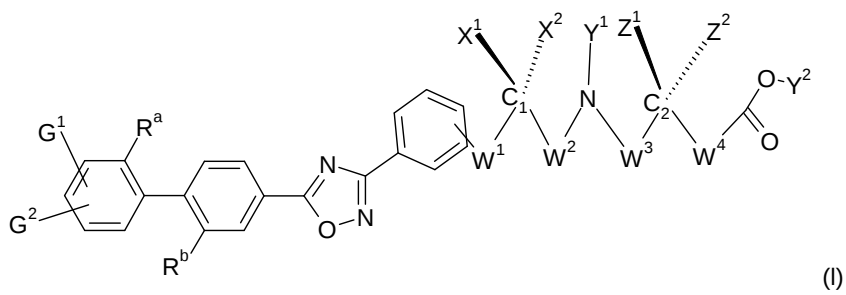
35 Formulación 3. Líquido: Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U. S. N.º 10 mesh y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89; 50 mg) en agua. Se diluyen en agua benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

40 Formulación 4. Comprimidos: Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

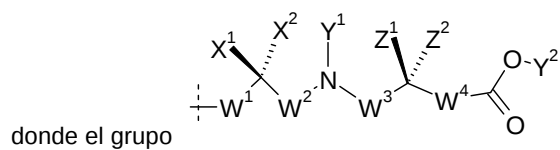
Formulación 5. Inyección: Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

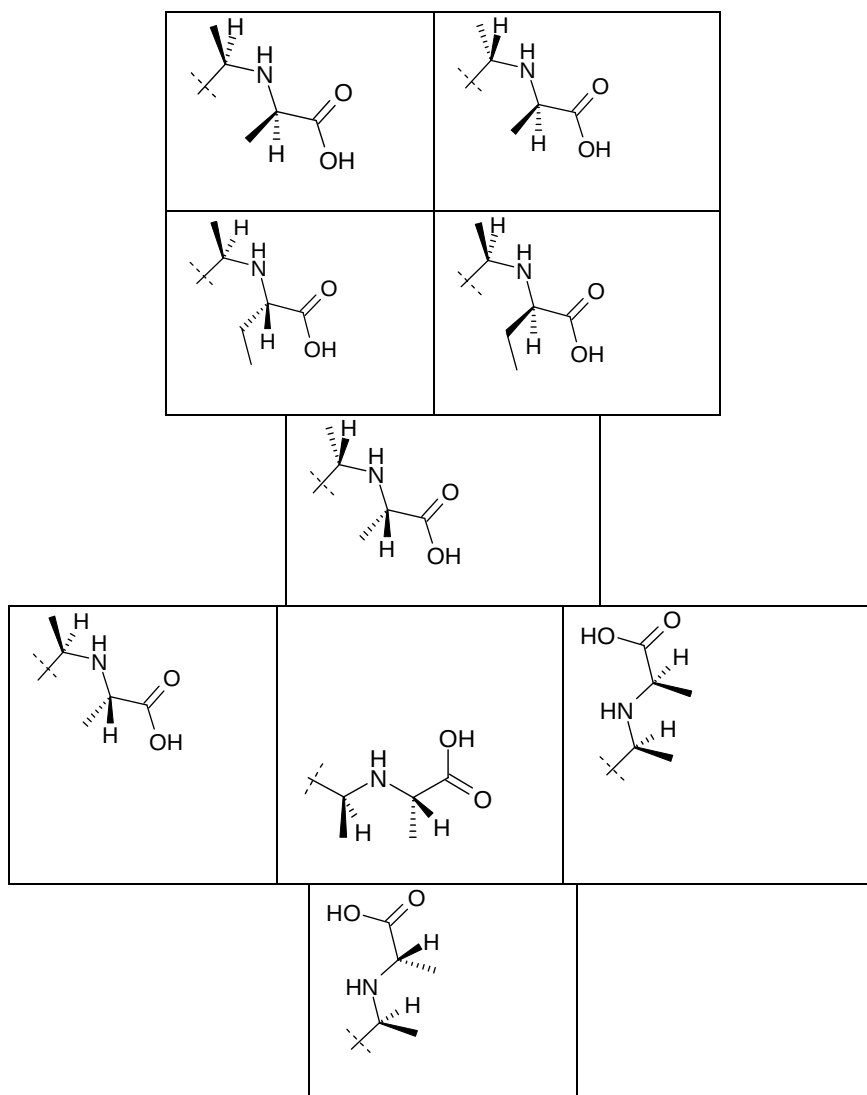


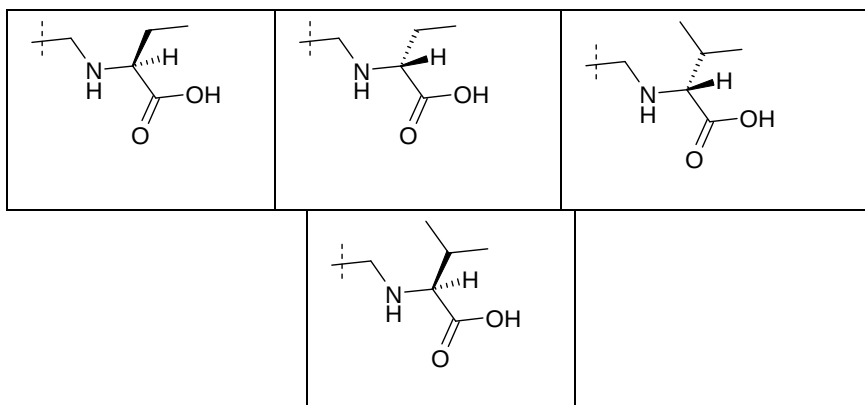
(I)



donde el grupo

5 indica uno de los siguientes grupos:





R^a Hal, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 ,

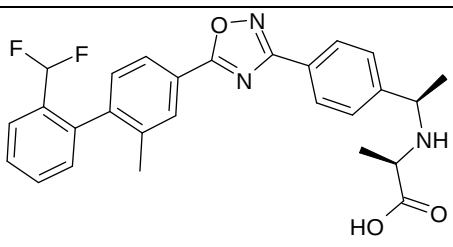
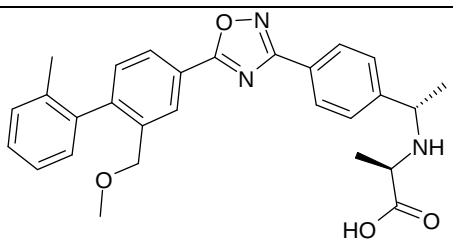
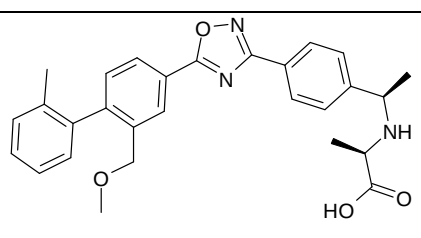
R^b indica Hal, un alquilo lineal o ramificado con de 1 a 3 átomos de carbono, donde de 1 a 3 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,

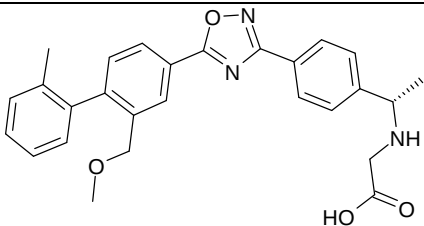
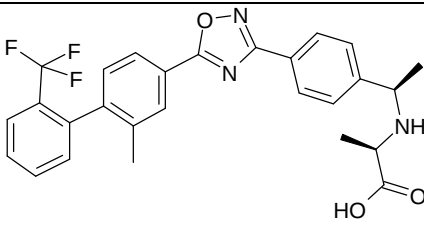
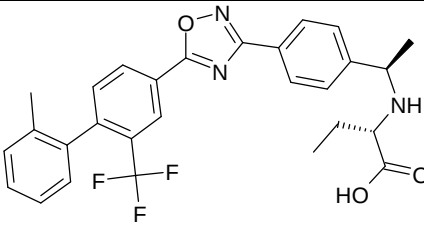
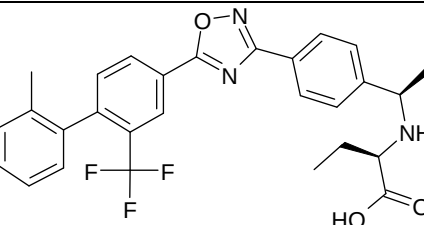
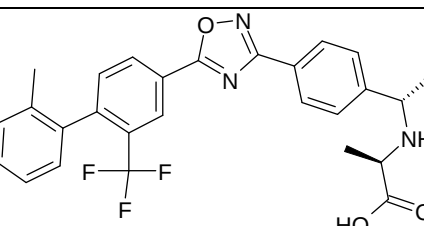
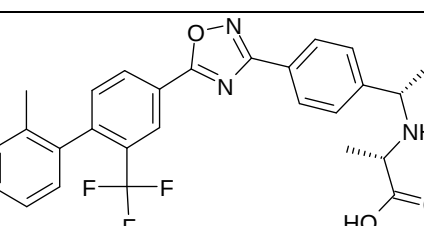
5 G^1 , G^2 independientemente entre sí indican H, Hal, A,

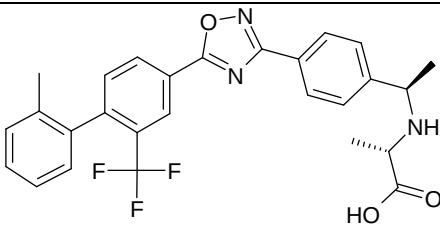
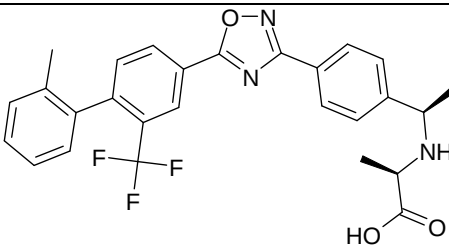
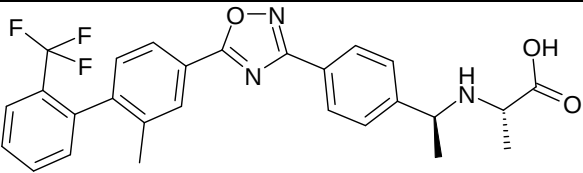
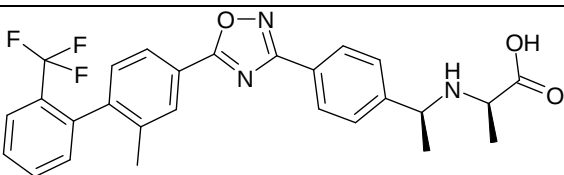
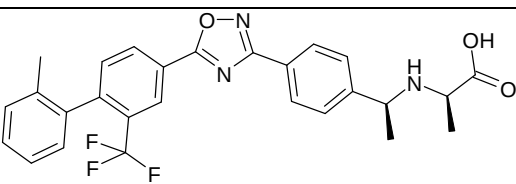
A indica un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, donde de 1 a 3 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OCH_3 , OH,

y solvatos, tautómeros, sales, enantiómeros y diastereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1:

Ejemplo N.º	Fórmula
2	
3	
4	

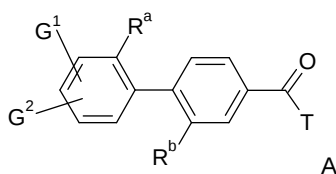
Ejemplo N.º	Fórmula
5	
6	
10	
11	
17	
18	

Ejemplo N.º	Fórmula
19	
20	
24	
25	
27	

y solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

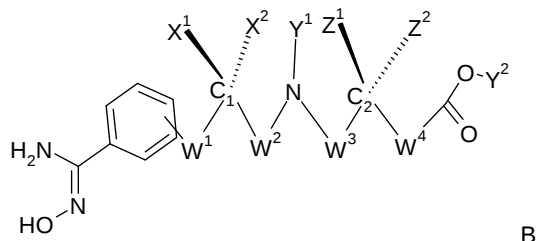
5 **3. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 y sus sales, caracterizado porque**

un compuesto de fórmula A



donde G_1 , G_2 , R^a y R^b tienen los significados dados en la reivindicación 1, y T es OH, o un grupo saliente, en el que T es OH, reacciona con

un compuesto de fórmula B o su diastereómero y/o mezcla enantiomérica,



5 donde el compuesto de fórmula B tiene los significados dados en la reivindicación 1 en presencia de una base adecuada, o en caso de que T sea OH, en presencia de un reactivo de condensación adecuado, y el producto resultante se cicla;

10 y, opcionalmente, una base o ácido de fórmula (I) se convierte en una de sus sales o cualquier derivado, solvato, tautómero, enantiómero, diastereómero del mismo farmacéuticamente aceptable, incluidas sus mezclas en todas las proporciones;

y, opcionalmente, la mezcla de productos resultante se somete a una separación.

4. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

15 5. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.

6. Conjunto (kit) compuesto por envases independientes de

20 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.

25 7. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno asociado con la esfingosina 1-fosfato.

8. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que el trastorno asociado con la esfingosina 1-fosfato-(1) es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

30 9. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.

10. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que la anomalía inmunoreguladora es una enfermedad inflamatoria autoinmune o crónica seleccionada a partir del grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral (ELA), arterioesclerosis, aterosclerosis, escleroderma, hepatitis autoinmune.