

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 962**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 249/06	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 257/04	(2006.01)		
C07D 277/30	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 263/32	(2006.01)		
C07D 271/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2013 PCT/JP2013/050710**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13108800**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2013 E 13738825 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2805941**

54 Título: **Derivado de fenilazol sustituido**

30 Prioridad:

18.01.2012 JP 2012007840

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

23.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YAMANOI, SHIGEO;
NAMIKI, HIDENORI;
OCHIAI, YUICHI;
HOSHINO, MADOKA y
MATSUMOTO, KOJI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 962 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de fenilazol sustituido

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenilazol sustituidos que tienen un efecto hipoglucemiante y/o un efecto protector de las células β o del páncreas, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo.

Antecedentes de la técnica

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

15 Sin embargo, se ha notificado que tienen efectos secundarios: las biguanidas producen síntomas gastrointestinales y acidosis láctica; las tiazolidindionas producen aumento de peso y edema; las sulfonilureas y las glinidas producen hipoglucemia o insuficiencia secundaria debido al uso a largo plazo; y los inhibidores de la α -glucosidasa producen diarrea etc. Por tanto, se desea el desarrollo de un agente hipoglucemiante oral que pueda abordar dichos problemas. En los últimos años, se han desarrollado compuestos que tienen nuevas estructuras como agentes hipoglucemiantes orales (véase, por ejemplo, la Bibliografía de Patente 1 a 9).

Lista de citas

Bibliografía de patentes

25 Bibliografía de Patente 1: WO 2007/116229
 Bibliografía de Patente 2: WO 2007/003960
 Bibliografía de Patente 3: WO 2007/003962
 Bibliografía de Patente 4: WO 2005/061489
 Bibliografía de Patente 5: WO 2009/051119
 Bibliografía de Patente 6: WO 2010/119881
 Bibliografía de Patente 7: WO 2011/016469
 Bibliografía de Patente 8: WO 2011/016470
 30 Bibliografía de Patente 9: WO 2012/050151

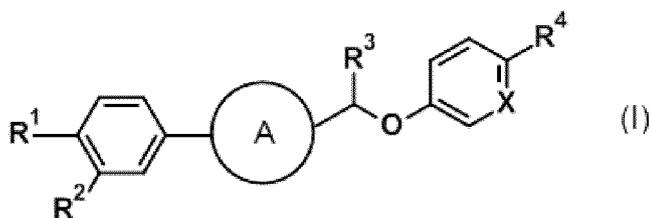
Sumario de la invención**Problemas que se resuelven por la invención**

35 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una nueva estructura que no se describe ni se sugiere en la bibliografía de patentes anterior y tiene un excelente efecto hipoglucemiante o un efecto protector de las células β o del páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o un efecto profiláctico sobre la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 y similares, que provocan un aumento en los niveles de azúcar en sangre debido a un metabolismo anormal de la glucosa; y una composición farmacéutica que tiene un efecto protector de las células β o del páncreas.

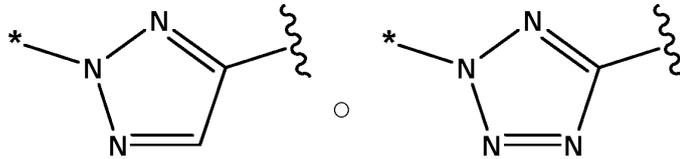
Medios para resolver los problemas

La presente invención proporciona:

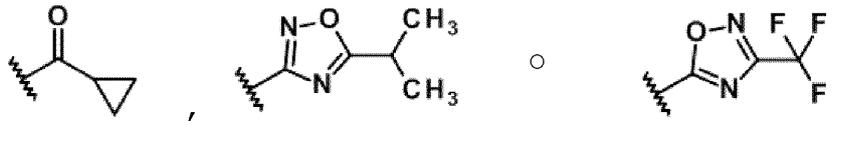
(1) un compuesto representado por la fórmula general (I):



en la que el anillo A representa

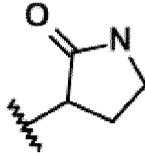


* representa el sitio de unión con el anillo de benceno, X representa CH o N, R¹ representa -C(=O)-NH-R⁵, -NH-C(=O)-NH-R⁵ o -S(=O)₂-R⁵, R² representa -F o -H, R³ representa -CH₃ o -C₂H₅, R⁴ representa



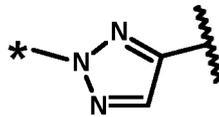
5

y R⁵ representa -H, o representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6 o

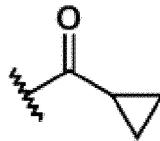


10

cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 -OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) el compuesto como se ha expuesto en el punto (1), en el que el anillo A representa

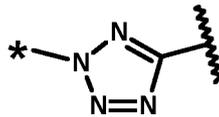


R¹ representa -C(=O)-NH-R⁵ o -NH-C(=O)-NH-R⁵, R² representa -F y R⁴ representa

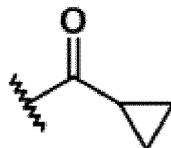


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (3) el compuesto como se ha expuesto en el punto (1), en el que el anillo A representa



R¹ representa -C(=O)-NH-R⁵, R² representa -F, R⁴ representa



y

R⁵ representa un grupo hidroxiisopropilo o un grupo ciclopropilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

- 5 1-[4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxietil)urea;
4-{4-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-N-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-
metilpropil]-2-fluorobenzamida;
1-(4-{4-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)urea;
10 y
4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(5) una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, el compuesto como se ha expuesto en uno cualquiera de los puntos (1) a (4),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 15 (6) la composición farmacéutica como se ha expuesto en el punto (5), para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 o la obesidad;

(7) la composición farmacéutica como se ha expuesto en el punto (5), para su uso en la protección de las células β o del páncreas;

- 20 (8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia;

(9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 o la obesidad; y

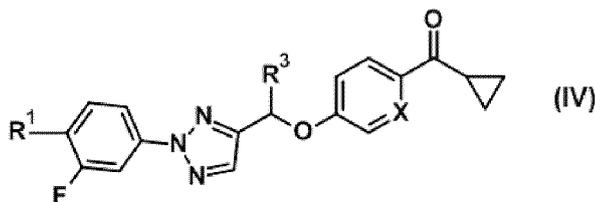
(10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la protección de las células β o del páncreas.

25 Efectos de la invención

La presente invención proporciona un derivado de fenilazol sustituido que tiene un excelente efecto hipoglucemiante o un efecto protector de las células β o del páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 y similares, que provocan un aumento en los niveles de azúcar en sangre; y una composición farmacéutica que tiene un efecto protector de las células β o del páncreas.

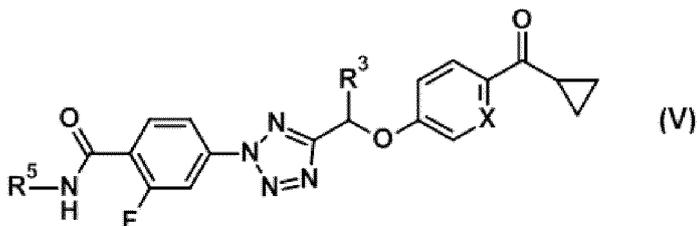
Mejores modos de realizar la invención

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



- 35 en la que X, R¹ y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



en la que X, R³ y R⁵ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

5 Una "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria descriptiva significa una sal formada permitiendo que el compuesto de la presente invención reaccione con un ácido o una base.

Los ejemplos de la sal incluyen sales de ácidos hidrohalogenados tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos alcanosulfónicos inferiores tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; sales de ácidos arilsulfónicos tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales metálicas tales como sales de aluminio y sales de hierro; sales inorgánicas tales como sales de amonio; sales de amina incluyendo sales orgánicas tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfina, sales de glucosamina, sales de alquil éster de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metil-glucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletildiamina, sales de cloroprocaína, sales de procaína, sales de dietanolamina, sales de N-bencilfenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácidos tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos y aspartatos.

20 El compuesto de la presente invención absorbe agua cuando, por ejemplo, se deja reposar en la atmósfera, y puede formarse un hidrato. Por tanto, un hidrato de este tipo también se incluye en el concepto de la sal de la presente invención.

Puesto que el compuesto de la presente invención puede tener átomos de carbono asimétricos en la molécula, el compuesto tiene isómeros ópticos. Estos isómeros y las mezclas de estos isómeros están todos representados por una sola fórmula, es decir, la fórmula general (I), (IV) o (V). Por tanto, la presente invención abarca todos los isómeros ópticos del compuesto representado por la fórmula general (I), (IV) o (V), y las mezclas de estos isómeros ópticos en cualquier proporción. Un isómero óptico de este tipo puede producirse, por ejemplo, mediante el uso de materias primas que tienen actividad óptica en lugar de las materias primas que se muestran en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos que se describirán a continuación. Un isómero óptico de este tipo también puede obtenerse sometiendo un compuesto que se ha producido haciendo referencia a los Ejemplos de Referencia, los Ejemplos y similares que se describirán a continuación, a un procedimiento de resolución óptica que se conoce en la técnica pertinente, por ejemplo, un procedimiento de diastereómeros, un procedimiento de reacción enzimática, un procedimiento de resolución óptica basado en cromatografía o similares.

35 La presente invención también puede abarcar compuestos en los que uno o más de los átomos que constituyen el compuesto representado por la fórmula general (I), (IV) o (V) han sido sustituidos por isótopos de los átomos. Los isótopos incluyen las dos clases de isótopos radiactivos e isótopos estables, y los ejemplos de los isótopos incluyen, por ejemplo, los isótopos de hidrógeno (^2H y ^3H), los isótopos de carbono (^{11}C , ^{13}C y ^{14}C), los isótopos de nitrógeno (^{13}N y ^{15}N), los isótopos de oxígeno (^{15}O , ^{17}O y ^{18}O) y los isótopos de flúor (^{18}F). Una composición que contiene un compuesto marcado con un isótopo es útil, por ejemplo, como agente terapéutico, agente profiláctico, reactivo de investigación, reactivo de ensayo, agente de diagnóstico o agente de diagnóstico por imagen in vivo. Los compuestos marcados con isótopos y las mezclas de compuestos marcados con isótopos en cualquier proporción están todos incluidos en la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo puede producirse mediante un procedimiento que se conoce en la técnica pertinente, por ejemplo, usando materias primas marcadas con isótopos en lugar de las materias primas utilizadas en los procedimientos de producción que se describirán a continuación.

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

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

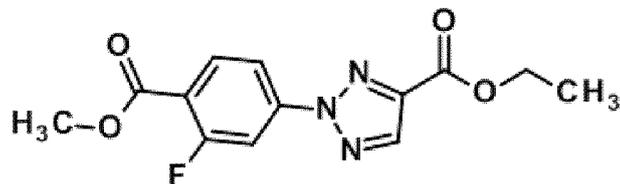
55 El compuesto de la presente invención puede producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos de acuerdo con los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos que se describirán a continuación.

- 5 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto hipoglucemiante y por tanto puede usarse como ingrediente activo de una composición farmacéutica que puede usarse en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional, la hiperglucemia debido a otros factores, la tolerancia alterada a la glucosa (TAG), la obesidad, las enfermedades asociadas a la diabetes (por ejemplo, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, el metabolismo lipídico anormal, la hipertensión, el hígado graso, el síndrome metabólico, el edema, la insuficiencia cardíaca, la angina de pecho, el infarto de miocardio, la arteriosclerosis, la hiperuricemia y la gota) o las complicaciones de la diabetes (por ejemplo, la retinosis, la insuficiencia renal, la neuropatía, las cataratas, la pierna gangrenosa, las infecciones y la cetosis).
- 10 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto protector de las células β o del páncreas y, por tanto, puede usarse como ingrediente activo de una composición farmacéutica que puede usarse para la protección de las células β o del páncreas.
- El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede usarse en combinación con otros fármacos terapéuticos para la diabetes, las complicaciones diabéticas, la hiperlipidemia, la hipertensión y similares.
- 15 Cuando una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un caballo, una vaca o un cerdo; preferentemente un ser humano), la composición farmacéutica puede administrarse por vía sistémica o tópica y por vía oral o parenteral.
- 20 Las formas de dosificación apropiadas de la composición farmacéutica de la presente invención pueden seleccionarse de acuerdo con el modo de administración. La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse de acuerdo con los procedimientos de preparación para diversas formulaciones utilizadas convencionalmente.
- 25 Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica para su uso oral incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas de dichas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales, seleccionando apropiadamente, según sea necesario, excipientes, aglutinantes, disgregantes, agentes lubricantes, agentes de hinchamiento, adyuvantes de hinchamiento, agentes de revestimiento, plastificantes, estabilizadores, antisépticos, antioxidantes, colorantes, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, conservantes, tampones, diluyentes, agentes humectantes y similares, que se usan convencionalmente como aditivos.
- 30 Los ejemplos de las formas de dosificación de una composición farmacéutica para su uso parenteral incluyen inyecciones, pomadas, geles, cremas, emplastos, parches, aerosoles, medicamentos inhalados, pulverizaciones, colirios, gotas para la nariz y supositorios. Las composiciones farmacéuticas de dichas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales, seleccionando apropiadamente, según sea necesario, estabilizadores, antisépticos, adyuvantes de disolución, humectantes, conservantes, antioxidantes, fragancias, agentes gelificantes, agentes neutralizantes, tampones, agentes isotónicos, tensioactivos, colorantes, agentes tamponantes, espesantes, agentes humectantes, cargas, agentes promotores de la absorción, agentes de suspensión, aglutinantes y similares, que se usan convencionalmente como aditivos.
- 35 La cantidad de administración del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar con los síntomas, la edad, el peso corporal, o similares. Sin embargo, en el caso de la administración oral, el compuesto o la sal se administra de una a varias veces al día, en una cantidad de 1 a 2000 mg y preferentemente de 1 a 400 mg, en términos del compuesto, por dosis para un adulto; y en el caso de la administración parenteral, el compuesto o la sal se administra de una a varias veces al día, en una cantidad de 0,01 a 500 mg y preferentemente de 0,1 a 300 mg, en términos del compuesto, por dosis para un adulto.
- 40 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle por medio de Ejemplos de Referencia, Ejemplos, un Ejemplo de Formulación y Ejemplos de Ensayo, pero el ámbito de la presente invención no pretende limitarse a los mismos.
- 45

Ejemplos

(Ejemplo de Referencia 1) 2-[3-Fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula química 28]



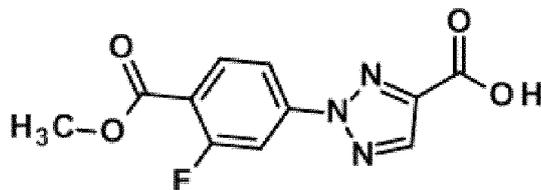
Se suspendió 4-amino-2-fluorobenzoato de metilo (*Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 7042-7051) (13,0 g, 76,9^ommol) en una solución acuosa 3 N de ácido clorhídrico (108 ml) y una solución acuosa (25 ml) de nitrito de sodio (5,57 g, 80,7^ommol) se añadió a la suspensión resultante durante 10 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después la mezcla de reacción obtenida se añadió a una suspensión mixta en agua (412 ml) y etanol (52 ml) de acetato de sodio (82,0 g) y acrilato de 3-dimetilamino etilo (14,3 ml) durante 5 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 90 minutos. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con etanol (228 ml) y agua (114 ml) y después se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (6,06 g, 84,5^ommol) y acetato de sodio (13,9 g, 169^ommol) a la mezcla resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con ácido acético (120 ml) y anhídrido acético (179 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora y después el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con tetrahidrofurano (239 ml) y después se añadió a la mezcla resultante carbonato de potasio (106 g, 0,769 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (15,9 g, rendimiento: 71 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,27 (1H, s), 8,13-7,98 (3H, m), 4,49 (2H, c, J = 7 Hz), 3,97 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 2) Ácido 2-[3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

[Fórmula química 29]



Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (59,6 ml) gota a gota a una solución mixta en metanol (159 ml) y tetrahidrofurano (159 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (15,9 g, 54,2^ommol) a temperatura ambiente durante 5 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (59,6 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12,6 g, rendimiento: 88 %).

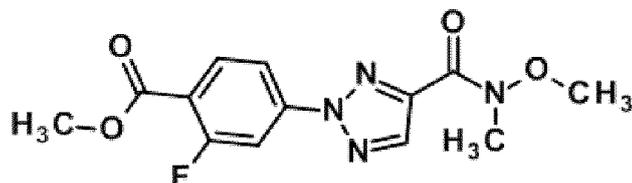
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

13,80 (1H, m), 8,63 (1H, s), 8,16-7,92 (3H, m), 3,90 (3H, s).

40

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

[Fórmula química 30]

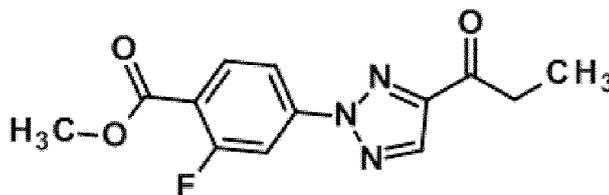


Se añadió trietilamina (15,9 ml, 0,114 mol) a una suspensión en diclorometano (189 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (12,6 g, 47,5°mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,56 g, 57,0°mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (10,9 g, 57,0°mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (8,73 g, 57,0°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (9,65 g, rendimiento: 66 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,25 (1H, s), 8,13-7,95 (3H, m), 3,97 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,46 (3H, s a).

(Ejemplo de Referencia 4) 2-Fluoro-4-(4-propionil-2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo

[Fórmula química 31]

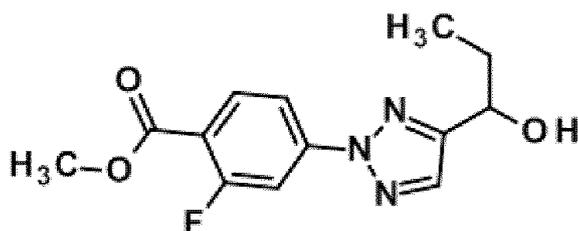


Se añadió cloruro de etilmagnesio (que contenía cloruro de cinc al 10 % en mol como activador, solución de tetrahidrofurano 1,0 mol/l, 7,04 ml, 7,04°mmol) gota a gota a una suspensión en tetrahidrofurano (33 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (1,67 g, 5,42°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 35 minutos y después se añadió adicionalmente cloruro de etilmagnesio (el mismo que el anterior, 3,52 ml, 3,52°mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después se añadió adicionalmente cloruro de etilmagnesio (el mismo que el anterior, 3,52 ml, 3,52°mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,921 g, rendimiento: 61 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,27 (1H, s), 8,14-8,10 (1H, m), 8,02-7,95 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,16-3,11 (2H, m), 1,29-1,25 (3H, m).

(Ejemplo de Referencia 5) 2-Fluoro-4-[4-(1-hidroxipropil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 32]



Se añadió borohidruro de sodio (49,8 mg) a una suspensión mixta en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (0,231 g, 0,833°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se

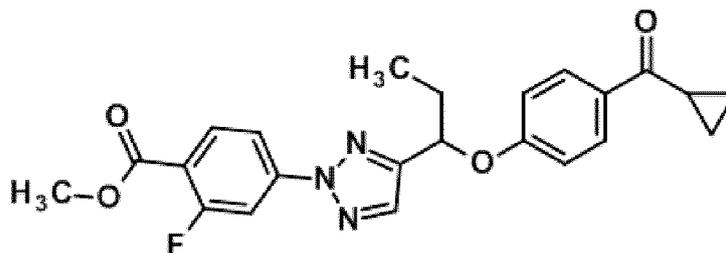
agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,213 g, rendimiento: 92 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,09-8,05 (1H, m), 7,93-7,85 (2H, m), 7,81 (1H, s), 4,94-4,89 (1H, m), 3,96 (3H, s), 2,20-2,19 (1H, m), 2,01-1,88 (2H, m), 1,05-1,02 (3H, m).

(Ejemplo de Referencia 6) 4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 33]



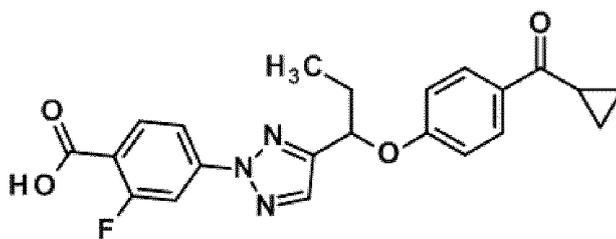
Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,187 g, 0,811^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (0,206 g, 0,738^ommol), ciclopropilo(4-hidroxifenil)metanona (0,132 g, 0,811^ommol) y trifetilfosfina (0,213 g, 0,811^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,295 g, rendimiento: 94 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,10-8,06 (1H, m), 7,98-7,86 (4H, m), 7,76 (1H, s), 7,01-6,99 (2H, m), 5,52-5,49 (1H, m), 3,96 (3H, s), 2,62-2,56 (1H, m), 2,21-2,07 (2H, m), 1,20-1,17 (2H, m), 1,10-1,06 (3H, m), 1,00-0,97 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 7) Ácido 4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 34]



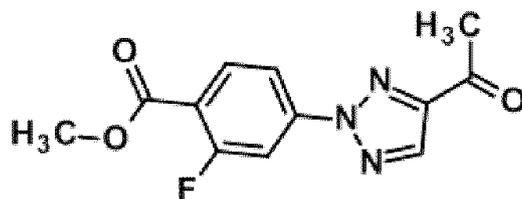
Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,73 ml) a una solución en tetrahidrofurano (5,6 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (0,282 g, 0,666^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después se añadió adicionalmente solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,73 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después volvió a la temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (1,46 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,243 g, rendimiento: 89 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,19-8,15 (1H, m), 7,99-7,89 (4H, m), 7,78 (1H, s), 7,03-6,99 (2H, m), 5,53-5,50 (1H, m), 2,63-2,56 (1H, m), 2,22-2,06 (2H, m), 1,21-1,17 (2H, m), 1,11-1,07 (3H, m), 1,01-0,96 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 8) 4-(4-Acetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 35]



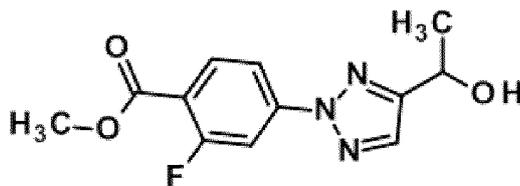
Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución en tetrahidrofurano 0,99 mol/l, 34,6 ml, 34,3°mmol) gota a gota a una suspensión en tetrahidrofurano (132 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (6,60 g, 21,4°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (4,63 g, rendimiento: 82 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,26 (1H, s), 8,15-8,11 (1H, m), 8,03-7,95 (2H, m), 3,98 (3H, s), 2,71 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 9) 2-Fluoro-4-[4-(1-hidroxietil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 36]



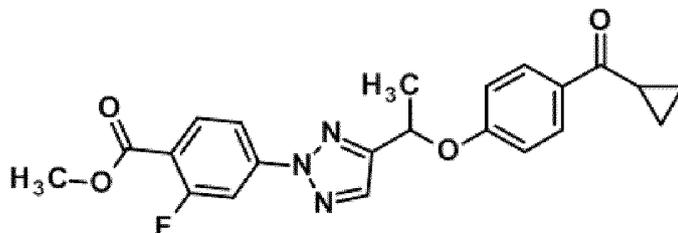
Se añadió borohidruro de sodio (42,0 mg) a una suspensión en metanol (4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (0,185 g, 0,703°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15%/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,174 g, rendimiento: 93 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,10-8,05 (1H, m), 7,93-7,86 (2H, m), 7,83 (1H, s), 5,19-5,12 (1H, m), 3,96 (3H, s), 1,65 (3H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 10) 4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxietil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 37]



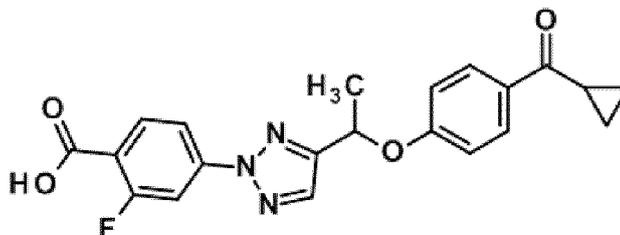
Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,165 g, 0,717°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (0,173 g, 0,652°mmol), ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (0,116 g, 0,717°mmol) y trifetilfosfina (0,188 g, 0,717°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,293 g, cuantitativo).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,10-8,06 (1H, m), 7,99-7,97 (2H, m), 7,93-7,86 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,04-7,00 (2H, m), 5,77-5,73 (1H, m), 3,96 (3H, s), 2,63-2,57 (1H, m), 1,80 (3H, d, J = 7 Hz), 1,21-1,18 (2H, m), 1,01-0,96 (2H, m).

5 (Ejemplo de Referencia 11) **Ácido 4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxiletíl]-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoico**

[Fórmula química 38]



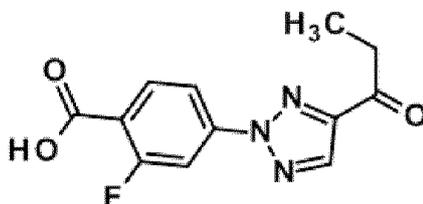
10 Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,43 ml) a una solución de tetrahidrofurano (5,8 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 (0,290 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después volvió a la temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (1,43 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,226 g, rendimiento: 88 %).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

8,32 (1H, s), 8,12-8,01 (3H, m), 7,94-7,85 (2H, m), 7,18-7,16 (2H, m), 6,02-5,97 (1H, m), 2,87-2,80 (1H, m), 1,75 (3H, d, J = 6 Hz), 0,98-0,96 (4H, m).

(Ejemplo de Referencia 12) **Ácido 2-fluoro-4-(4-propionil-2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico**

[Fórmula química 39]



20 Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (7,30 ml) a una solución en tetrahidrofurano (18 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (0,920 g, 3,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y después volvió a la temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (7,30 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,830 g, rendimiento: 95 %).

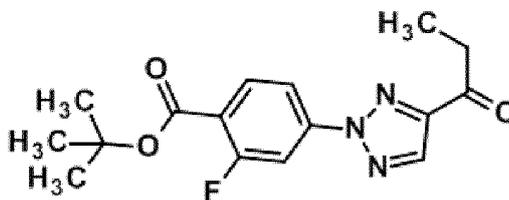
25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

13,54 (1H, s a), 8,67 (1H, s), 8,15-8,11 (1H, m), 8,04-7,97 (2H, m), 3,16-3,10 (2H, m), 1,15-1,12 (3H, m).

30

(Ejemplo de Referencia 13) 2-Fluoro-4-(4-propionil-2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 40]



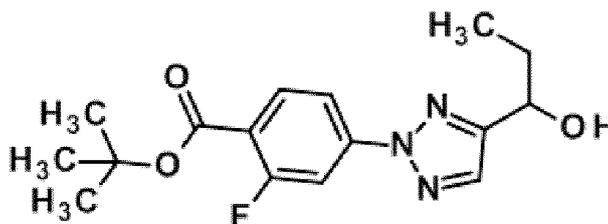
Se añadió di-terc-butylacetal de N,N-dimetilformamida (1,50 ml, 6,27^ommol) a una suspensión en diclorometano (16,5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 (0,920 g, 3,13^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y después se añadió adicionalmente di-terc-butylacetal de N,N-dimetilformamida (6,00 ml, 25,1^ommol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,370 g, rendimiento: 37 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,26 (1H, s), 8,06-8,02 (1H, m), 7,98-7,90 (2H, m), 3,14 (2H, c, J = 7 Hz), 1,62 (9H, s), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 14) 2-Fluoro-4-[4-(1-hidroxipropil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 41]



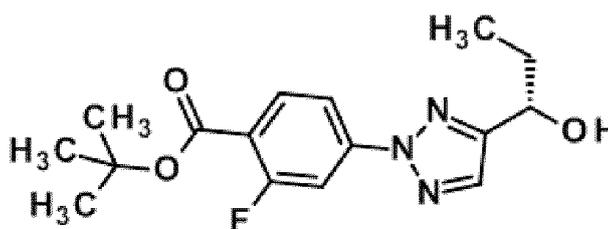
Se añadió borohidruro de sodio (100 mg, 2,52^ommol) a una solución en metanol (7 ml) y tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 (0,366 g, 1,15^ommol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice gel (acetato de etilo al 25 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,381 g, cuantitativo).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,00-7,96 (1H, m), 7,89-7,81 (3H, m), 7,80 (3H, s), 4,93-4,89 (1H, m), 2,21-2,20 (1H, m), 2,01-1,88 (2H, m), 1,61 (9H, s), 1,06-1,02 (3H, m).

(Ejemplo de referencia 15) 2-Fluoro-4-{4-[(1S)-1-hidroxipropil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 42]



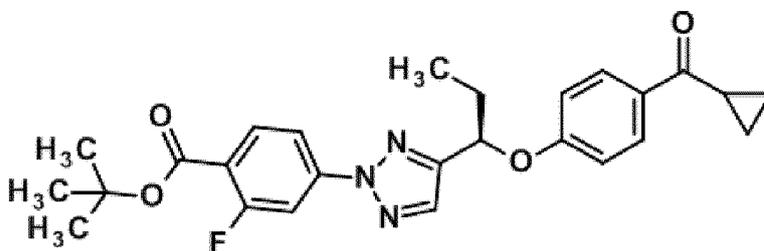
Se añadieron lipasa (soporte de resina acrílica, de Candida antarctica) (45,4 mg) y acetato de vinilo (0,138 ml, 1,49^ommol) a una solución en tolueno (5,70 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (0,369 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, se añadieron adicionalmente lipasa (soporte de resina acrílica, de Candida antarctica) (45,4 mg) y acetato de vinilo (0,138 ml, 1,49^ommol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, el sólido de la mezcla de

reacción se filtró. El disolvente del filtrado obtenido de este modo se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15 %-25 %/hexano) para proporcionar un ingrediente, que se diluyó con tolueno (2,90 ml). Se añadieron lipasa (la misma que la anterior) (24,0 mg) y acetato de vinilo (0,0722 ml, 0,781^ommol) a la mezcla resultante a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Posteriormente, el sólido de la mezcla de reacción se filtró. El disolvente del filtrado obtenido de este modo se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15 %-25 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,179 g, rendimiento: 49 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,00-7,96 (1H, m), 7,89-7,81 (3H, m), 7,80 (3H, s), 4,93-4,89 (1H, m), 2,17-2,16 (1H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,62 (9H, s), 1,06-1,02 (3H, m).

(Ejemplo de Referencia 16) 4-(4-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 43]

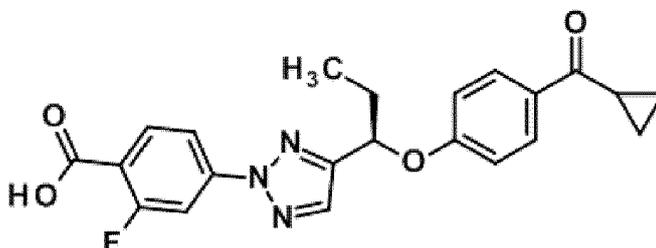


Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,136 g, 0,589^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (0,172 g, 0,535^ommol), ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (95,5 mg, 0,589^ommol) y trifetilfosfina (0,154 g, 0,589^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 12 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,293 g, rendimiento: 74 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,02-7,94 (3H, m), 7,89-7,81 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,03-6,99 (2H, m), 5,52-5,49 (1H, m), 2,62-2,56 (1H, m), 2,21-2,07 (2H, m), 1,62 (9H, s), 1,20-1,17 (2H, m), 1,10-1,07 (3H, m), 1,00-0,96 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 17) Ácido 4-(4-((1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 44]



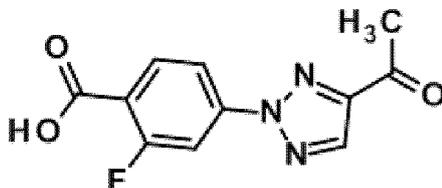
Se añadió ácido trifluoroacético (1,80 ml) a una solución de diclorometano (5,40 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (0,180 g, 0,387^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron éter dietílico y hexano al residuo resultante y el sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,114 g, rendimiento: 72 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,19-8,15 (1H, m), 7,99-7,89 (4H, m), 7,78 (1H, s), 7,03-6,99 (2H, m), 5,53-5,50 (1H, m), 2,63-2,56 (1H, m), 2,22-2,06 (2H, m), 1,21-1,17 (2H, m), 1,11-1,07 (3H, m), 1,01-0,96 (2H, m).

35

(Ejemplo de Referencia 18) Ácido 4-(4-acetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 45]



Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (25,1 ml) a una solución en tetrahidrofurano (60 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (3,00 g, 11,4^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después volvió a la temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (25,1 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,02 g).

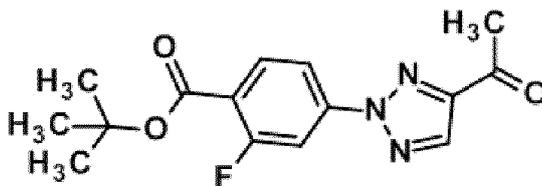
5
10

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,26 (1H, s), 8,15-8,11 (1H, m), 8,03-7,95 (2H, m), 3,98 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 19) 4-(4-Acetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 46]



Se añadió di-terc-butylacetal de N,N-dimetilformamida (16,4 ml, 68,4^ommol) a una suspensión en diclorometano (60 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (3,01 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (2,64 g, rendimiento: 76 %).

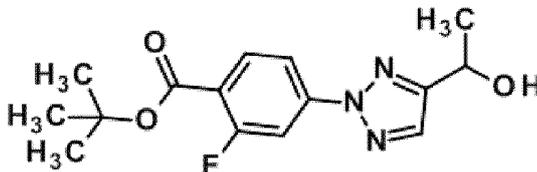
15

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 8,26 (1H, s), 8,06-7,91 (3H, m), 2,71 (3H, s), 1,63 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 20) 2-Fluoro-4-[4-(1-hidroxietil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 47]



Se añadió borohidruro de sodio (0,756 g, 19,0^ommol) a una solución en metanol (52 ml) y tetrahidrofurano (52 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 (2,63 g, 8,63^ommol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,59 g, rendimiento: 60 %).

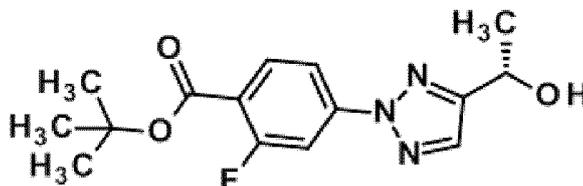
25

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,01-7,97 (1H, m), 7,89-7,81 (3H, m), 5,18-5,12 (1H, m), 1,65 (3H, d, J = 6 Hz), 1,62 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 21) 2-Fluoro-4-{4-[(1S)-1-hidroxiethyl]-2H-1,2,3-triazol-2-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 48]



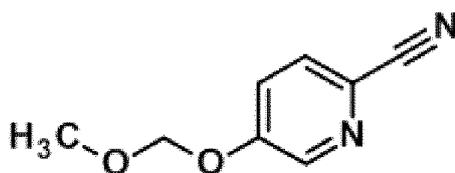
Se añadieron lipasa (soporte de resina acrílica, de Candida antarctica) (0,195 g) y acetato de vinilo (0,618 ml, 6,68^ommol) a una solución en tolueno (24 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 (1,58 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Posteriormente, el sólido de la mezcla de reacción se filtró. El disolvente del filtrado obtenido de este modo se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20 %-28 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,710 g, rendimiento: 45 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 8,01-7,97 (1H, m), 7,89-7,81 (3H, m), 5,18-5,12 (1H, m), 1,65 (4H, d, J = 6,4 Hz), 1,62 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 22) 5-(Metoximetoxi)piridin-2-carbonitrilo

[Fórmula química 49]



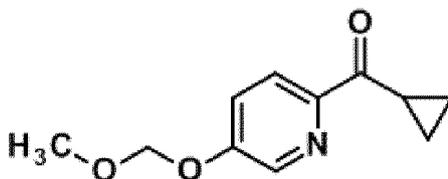
15 Se añadió hidruro de sodio al 60 % (3,62 g, 90,4^ommol) a una solución en N,N-dimetilformamida (70 ml) de 5-hidroxipiridin-2-carbonitrilo (7,24 g, 60,3^ommol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió clorometil metil éter (9,16 ml, 121^ommol) a la mezcla poco a poco y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 45 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25, v/v) para proporcionar el compuesto del título (8,63 g, rendimiento: 87 %).

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,46 (1H, dd, J = 3, 1 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 9, 1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,28 (2H, s), 3,50 (3H, s).

25 (Ejemplo de Referencia 23) Ciclopropil[5-(metoximetoxi)piridin-2-il]metanona

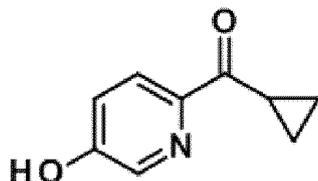
[Fórmula química 50]



30 Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio 0,7 M -solución en tetrahydrofurano (72,9 ml, 51,0^ommol) a una solución en tetrahydrofurano (68 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (5,58 g, 34,0^ommol) a 0 °C durante 20 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto (11,5 g).

(Ejemplo de Referencia 24) Ciclopropil(5-hidroxipiridin-2-il)metanona

[Fórmula química 51]



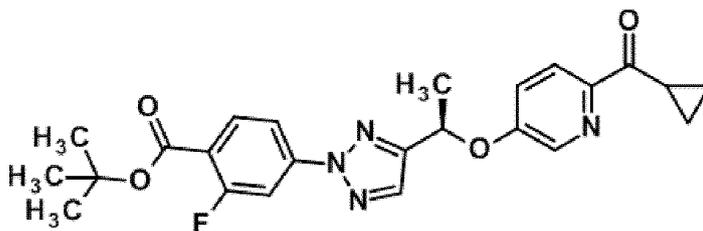
Se añadió ácido sulfúrico 1 M (20 ml) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto en bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 (5,72 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 6. Después, la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,77 g, rendimiento: 52 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,32 (1H, dd, J = 3, 1 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9, 1 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 3,43-3,35 (1H, m), 1,26-1,21 (2H, m), 1,12-1,06 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 25) 4-{4-[(1R)-1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxiletil]-2H-1,2,3-triazol-2-il]-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 52]



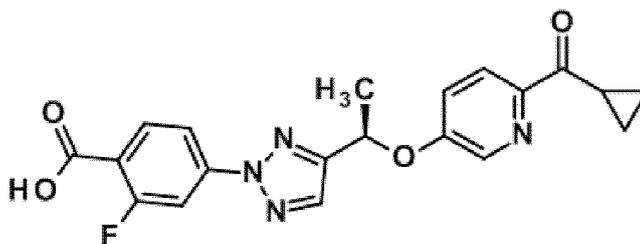
Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,583 g, 2,53^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (14 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 (0,707 g, 2,30^ommol), el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (0,413 g, 2,53^ommol) y trifetilfosfina (0,664 g, 2,53^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,08 g, cuantitativo).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,42 (1H, d, J = 3 Hz), 8,02-7,98 (2H, m), 7,89-7,81 (3H, m), 7,37-7,34 (1H, m), 5,81-5,76 (1H, m), 3,45-3,38 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 7 Hz), 1,62 (9H, s), 1,22-1,18 (2H, m), 1,08-1,03 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 26) Ácido 4-{4-[(1R)-1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxiletil]-2H-1,2,3-triazol-2-il]-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 53]



Se añadió ácido trifluoroacético (10,7 ml) a una solución en diclorometano (21,4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 (0,108 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Una

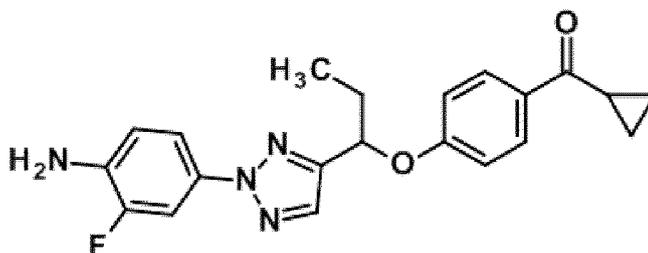
pequeña cantidad de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió al residuo resultante, después, una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico se añadió a la mezcla y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,879 g, rendimiento: 93 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,45 (1H, d, J = 3 Hz), 8,18-8,14 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,97-7,89 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,38-7,35 (1H, m), 5,83-5,78 (1H, m), 3,43-3,37 (1H, m), 1,85 (3H, d, J = 6 Hz), 1,22-1,19 (2H, m), 1,09-1,04 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 27) (4-{1-[2-(4-Amino-3-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]propoxi}fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 54]



Se añadió difenilfosforil azida (0,395 ml, 1,83^ommol) a una solución en terc-butanol (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (0,500 g, 1,22^ommol) y trietilamina (0,340 ml, 2,44^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 3,5 horas y después volvió a la temperatura ambiente. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano) para proporcionar una mezcla (0,616 g) que contenía [4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil]carbamato de terc-butilo.

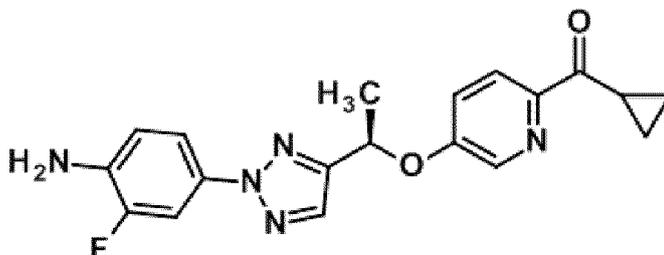
Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a una solución en diclorometano (12 ml) de la mezcla (0,610 g) descrita anteriormente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y agua se añadieron al residuo resultante y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (242 mg, rendimiento: 52 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,97-7,93 (2H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,64-7,61 (2H, m), 7,03-6,99 (2H, m), 6,86-6,82 (1H, m), 5,49-5,45 (1H, m), 3,85 (2H, s a), 2,62-2,56 (1H, m), 2,20-2,04 (2H, m), 1,20-1,16 (2H, m), 1,09-1,05 (3H, m), 1,00-0,95 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 28) (5-{(1R)-1-[2-(4-amino-3-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]etoxi}piridin-2-il)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 55]



Se añadió difenilfosforil azida (0,169 ml, 0,783^ommol) a una solución en terc-butanol (5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 (0,207 g, 0,522^ommol) y trietilamina (0,146 ml, 1,04^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 horas y después volvió a la temperatura ambiente. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15 %/hexano) para proporcionar una mezcla (0,287 g) que contenía (4-[(1R)-1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxietil]-2H-1,2,3-triazol-2-il]-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo.

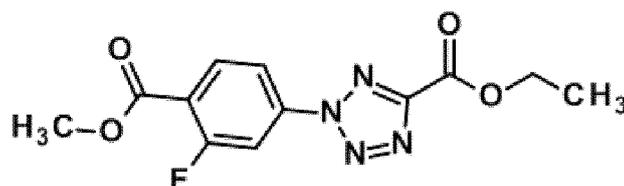
Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución en diclorometano (6 ml) de la mezcla (0,282 g) descrita anteriormente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y agua se añadieron al residuo resultante y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, rendimiento: 99 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,42 (1H, d, J = 3 Hz), 8,00-7,98 (1H, m), 7,72-7,68 (2H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,39-7,36 (1H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 5,78-5,73 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 1,82 (3H, d, J = 6 Hz), 1,21-1,18 (2H, m), 1,08-1,03 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 29) 2-[3-Fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo

[Fórmula química 56]



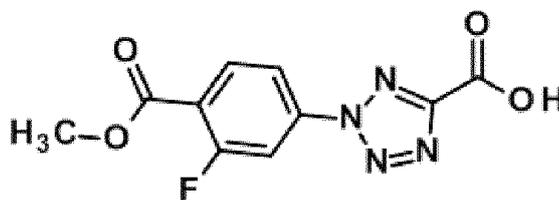
Se añadió benceno sulfonil hidrazida (2,55 g, 14,8^ommol) a una solución en etanol (86 ml) de glicoxalato de etilo (solución al 50 % en tolueno, 4,53 g, 22,2^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con piridina (86 ml). Esta mezcla se designó mezcla de reacción A. Por otro lado, se suspendió 4-amino-fluorobenzoato de metilo (*Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 7042-7051) (2,50 g, 14,8^ommol) en una solución acuosa 4 N de ácido clorhídrico (18 ml) y se añadió una solución acuosa (4 ml) de nitrito de sodio (1,12 g, 16,3^ommol) gota a gota a la suspensión resultante con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después se añadió la mezcla de reacción obtenida gota a gota a la mezcla de reacción A con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (2,01 g, rendimiento: 46 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,22-8,18 (1H, m), 8,13-8,06 (2H, m), 4,62-4,57 (2H, m), 3,99 (3H, s), 1,52-1,49 (3H, m).

(Ejemplo de Referencia 30) Ácido 2-[3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]-2H-tetrazol-5-carboxílico

[Fórmula química 57]



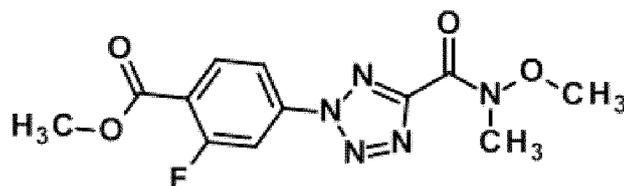
Una solución acuosa (20 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (0,314 g, 7,48^ommol) se añadió a una solución mixta que contenía tetrahydrofurano (40 ml) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 (2,00 g, 6,80^ommol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (7,48 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo cuatro veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,32 g, rendimiento: 73 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

8,23-8,10 (3H, m), 3,92 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 31) 2-Fluoro-4-{5-[metoxi(metil)carbamoil]-2H-tetrazol-2-il}benzoato de metilo

[Fórmula química 58]



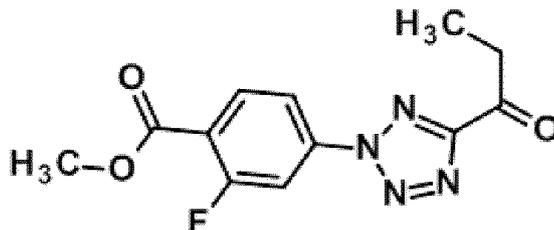
5 Se añadió trietilamina (1,63 ml, 11,7°mmol) a una suspensión en diclorometano (26 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 30 (1,30 g, 4,88°mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,572 g, 5,86°mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,12 g, 5,86°mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,897 g, 5,86°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 58 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice gel (acetato de etilo al 10 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (1,18 g, rendimiento: 78 %).

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,21-8,18 (1H, m), 8,11-8,02 (2H, m), 3,99 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,46 (3H, s a).

(Ejemplo de Referencia 32) 2-Fluoro-4-(5-propionil-2H-tetrazol-2-il)benzoato de metilo

[Fórmula química 59]



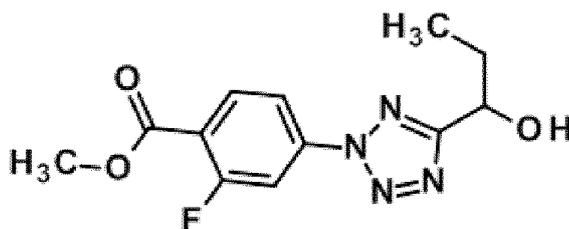
15 Se añadió cloruro de etilmagnesio (como activador, contenía cloruro de cinc al 10 % en mol, solución en tetrahidrofurano 1,0 mol/l, 2,52 ml, 2,52°mmol) gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (12 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 31 (0,600 g, 1,94°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 200 minutos y después se añadió adicionalmente cloruro de etilmagnesio (el mismo que el anterior, 2,52 ml, 2,52°mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,420 g, rendimiento: 78 %).

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,22-8,18 (1H, m), 8,13-8,06 (2H, m), 4,00 (3H, s), 3,30-3,25 (2H, m), 1,34-1,31 (3H, m).

(Ejemplo de Referencia 33) 2-Fluoro-4-[5-(1-hidroxipropil)-2H-tetrazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 60]



30 Se añadió borohidruro de sodio (0,756 g, 19,0°mmol) a una suspensión en metanol (8,5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 32 (0,419 g, 1,51°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma

temperatura durante 2 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/diclorometano) para

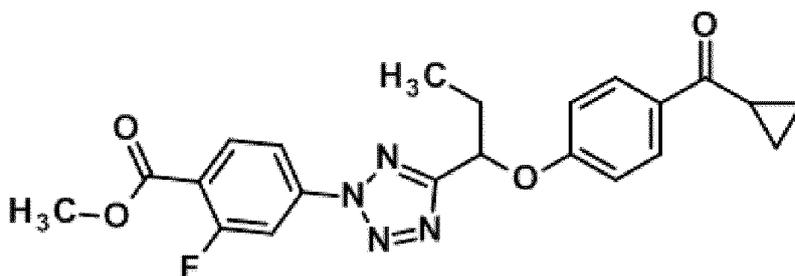
5 proporcionar el compuesto del título (0,340 g, rendimiento: 81 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,18-8,14 (1H, m), 8,05-7,97 (2H, m), 5,11-5,06 (1H, m), 3,99 (3H, s), 2,65-2,63 (1H, m), 2,18-1,99 (2H, m), 1,08-1,05 (3H, m).

10 **(Ejemplo de Referencia 34) 4-(5-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo**

[Fórmula química 61]



Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,298 g, 1,30°mmol) a una solución en tetrahydrofurano (7 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 33 (0,330 g, 1,18°mmol), ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (0,210 g, 1,30°mmol) y trifetilfosfina (0,340 g, 1,30°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 23 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,414 g, rendimiento: 83 %).

15

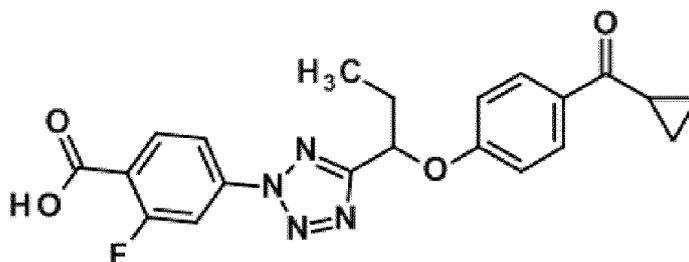
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,17-8,13 (1H, m), 8,03-7,95 (4H, m), 7,08-7,05 (2H, m), 5,67-5,64 (1H, m), 3,98 (3H, s), 2,62-2,56 (1H, m), 2,38-2,21 (2H, m), 1,20-1,16 (2H, m), 1,13-1,09 (3H, m), 1,00-0,97 (2H, m).

20

(Ejemplo de Referencia 35) Ácido 4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 62]



Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2,13 ml) a una solución en tetrahydrofurano (8,2 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 34 (0,410 g, 0,966°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas y después volvió a la temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (2,13 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,396 g, rendimiento: 100 %).

25

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

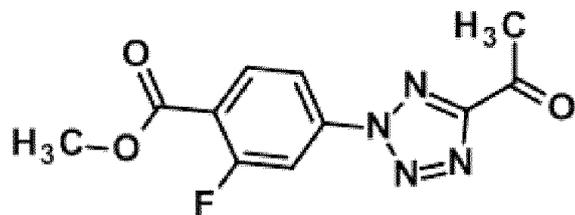
8,25-8,21 (1H, m), 8,06-7,96 (4H, m), 7,08-7,06 (2H, m), 5,68-5,65 (1H, m), 2,62-2,56 (1H, m), 2,39-2,22 (2H, m), 1,21-1,17 (2H, m), 1,13-1,10 (3H, m), 1,00-0,97 (2H, m).

30

35

(Ejemplo de Referencia 36) 4-(5-Acetil-2H-tetrazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 63]



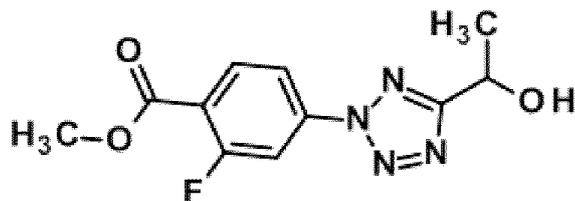
Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución en tetrahidrofurano 0,99 mol/l, 3,00 ml, 2,97°mmol) gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (11,5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 31 (0,575 g, 1,86°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,295 g, rendimiento: 60 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,23-8,06 (3H, m), 4,00 (3H, s), 2,86 (3H, s)

(Ejemplo de Referencia 37) 2-Fluoro-4-[5-(1-hidroxietyl)-2H-tetrazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 64]



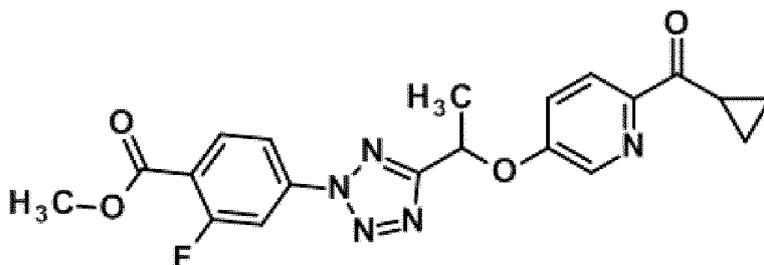
Se añadió borohidruro de sodio (97,5 mg, 2,45°mmol) a una suspensión mixta en metanol (4,4 ml) y tetrahidrofurano (4,4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 36 (0,294 g, 1,11°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 12 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,258 g, rendimiento: 87 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,19-8,15 (1H, m), 8,05-7,97 (2H, m), 5,34-5,28 (1H, m), 3,99 (3H, s), 1,76 (3H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 38) 4-[5-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etyl)-2H-tetrazol-2-il]-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 65]



Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,276 g, 1,05°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (7 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 37 (0,255 g, 0,958°mmol), el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (0,172 g, 1,05°mmol) y trifetilfosfina (0,340 g, 1,30°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó

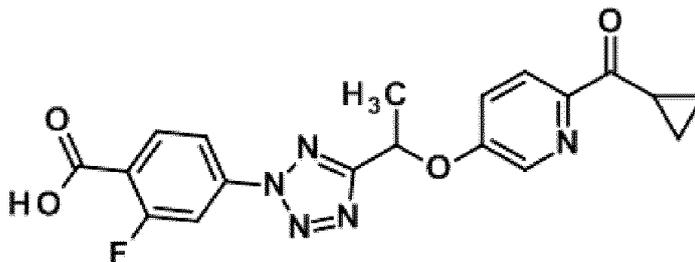
a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,345 g, rendimiento: 88 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 5 8,47-8,46 (1H, m), 8,18-8,14 (1H, m), 8,03-7,95 (3H, m), 7,45-7,42 (1H, m), 5,96-5,91 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,45-3,38 (1H, m), 1,97 (3H, d, J = 7 Hz), 1,21-1,18 (2H, m), 1,08-1,03 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 39) Ácido 4-[5-(1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-2H-tetrazol-2-il]-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 66]



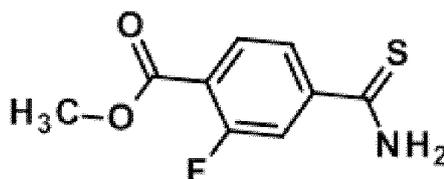
- 10 Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1,80 ml) a una solución en tetrahidrofurano (6,7 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 38 (0,337 g, 0,819^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 75 minutos y después volvió a la temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (1,80 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,283 g, rendimiento: 87 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 20 8,49 (1H, d, J = 3 Hz), 8,24-8,20 (1H, m), 8,06-7,98 (3H, m), 7,45 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,97-5,92 (1H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 1,98 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,19 (2H, m), 1,09-1,04 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 40) 4-(Aminocarbonotioil)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 67]



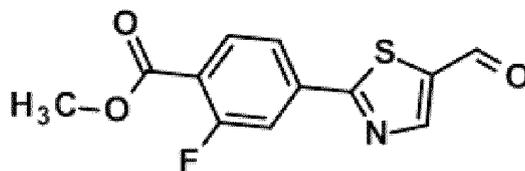
- 25 Se añadió hidrato de sulfuro ácido de sodio (9,22 g, 0,165 mol) a una suspensión de N,N-dimetilformamida (74 ml) de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (documento WO 2010/115751) (7,37 g, 41,1^ommol) y hexahidrato de cloruro de magnesio (10,0 g, 49,4^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, se añadió agua (148 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido de este modo se añadió a solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (148 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El sólido de la mezcla de reacción se filtró para proporcionar el compuesto del título (7,63 g, rendimiento: 87 %).

- 30 RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10,21 (1H, s), 9,75 (1H, s), 7,94-7,90 (1H, m), 7,79-7,72 (2H, m), 3,88-3,87 (3H, m).

(Ejemplo de Referencia 41) 2-Fluoro-4-(5-formil-1,3-tiazol-2-il)benzoato de metilo

[Fórmula química 68]

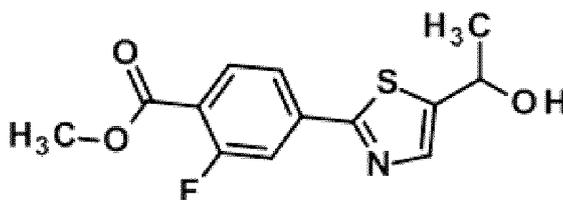


5 Se añadió 2-bromomalonaldehído (5,31 g, 35,2°mmol) a una suspensión en tetrahidrofurano (100 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 40 (5,00 g, 23,5°mmol) y carbonato ácido de sodio (5,91 g, 70,4°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas y después se enfrió al aire. Posteriormente, se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido de este modo se diluyó con diclorometano (300 ml) y se agitó. Posteriormente, el sólido de la mezcla de reacción se filtró. El disolvente del filtrado obtenido de este modo se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla se agitó a reflujo, después se enfrió en hielo y el sólido precipitado se filtró para
10 proporcionar el compuesto del título (4,08 g, rendimiento: 66 %).
RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10,12 (1H, m), 8,86-8,85 (1H, m), 8,05-8,02 (3H, m), 3,90-3,89 (3H, m).

(Ejemplo de Referencia 42) 2-Fluoro-4-[5-(1-hidroxietil)-1,3-tiazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 69]

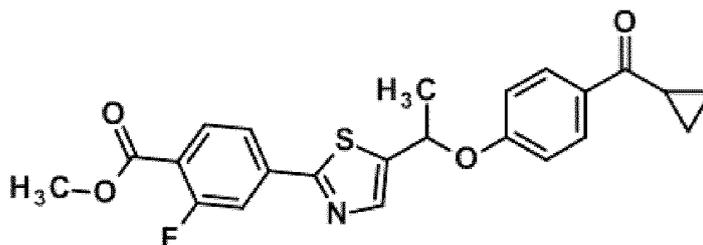


15 Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución en tetrahidrofurano 1,12 mol/l, 8,75 ml, 9,80°mmol) gota a gota a una suspensión en tetrahidrofurano (40 ml) del compuesto obtenido en Ejemplo de Referencia 41 (2,00 g, 7,54°mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla para interrumpir la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se
20 secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, rendimiento: 83 %).
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,01-7,98 (1H, m), 7,73-7,71 (3H, m), 5,25-5,20 (1H, m), 3,96-3,95 (3H, m), 2,34-2,32 (1H, m), 1,67-1,65 (3H, m).

25 (Ejemplo de Referencia 43) 4-(5-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,3-tiazol-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

[Fórmula química 70]



30 Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,783 g, 3,40°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (17 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 42 (0,870 g, 3,09°mmol), ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (0,552 g, 3,40°mmol) y trifetilfosfina (0,892 g, 3,40°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión

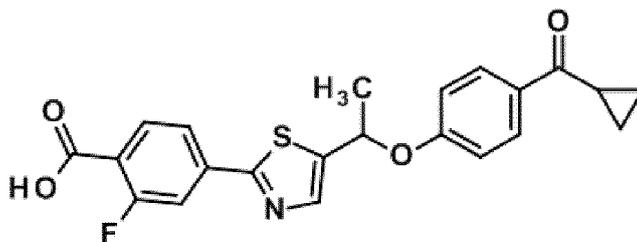
reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 33 %-43 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,464 g, rendimiento: 35 %).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 8,01-7,96 (3H, m), 7,82 (1H, m), 7,72-7,71 (1H, m), 7,70-7,69 (1H, m), 7,02-6,98 (2H, m), 5,81-5,77 (1H, m), 3,95 (3H, s), 2,63-2,57 (1H, m), 1,83 (3H, d, J = 6 Hz), 1,21-1,18 (2H, m), 1,02-0,97 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 44) Ácido 4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,3-tiazol-2-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 71]



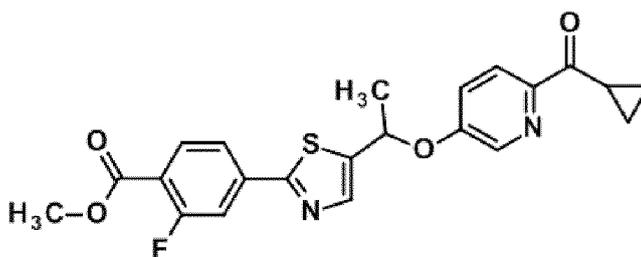
10 Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,36 ml) a una solución en tetrahidrofurano (9,1 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 43 (0,456 g, 1,07^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 135 minutos y después volvió a la temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron agua y éter dietílico a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en dos fases. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (5,36 ml) a la fase acuosa obtenida de este modo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y de este modo se obtuvo el compuesto del título (0,440 g, rendimiento: 100 %).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

13,44 (1H, s a), 8,10 (1H, s), 8,02-7,93 (3H, m), 7,83-7,79 (2H, m), 7,19-7,15 (2H, m), 6,20-6,15 (1H, m), 2,86-2,80 (1H, m), 1,75-1,74 (3H, m), 0,98-0,96 (4H, m).

20 **(Ejemplo de Referencia 45) 4-[5-(1-{[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluorobenzoato de metilo**

[Fórmula química 72]



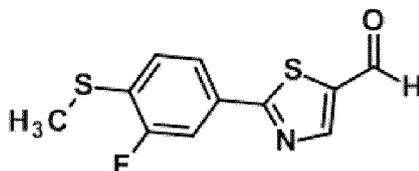
25 Se añadieron trifetilfosfina (102 mg, 0,391^ommol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (90,0 mg, 0,391^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (1,8 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 42 (100 mg, 0,355^ommol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (63,8 mg, 0,391^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 75:25, v/v) para proporcionar el compuesto del título (89,6 mg, rendimiento: 59 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 8,40 (1H, d, J = 3 Hz), 8,03-7,97 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,73-7,69 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,82 (1H, c, J = 6 Hz), 3,95 (3H, s), 3,45-3,37 (1H, m), 1,86 (4H, d, J = 6 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,09-1,03 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 46) 2-[3-Fluoro-4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-5-carbaldehído

[Fórmula química 73]



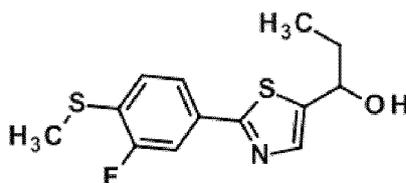
Se añadieron carbonato ácido de sodio (2,06 g, 24,6^ommol) y bromomalonaldehído (1,85 g, 12,3^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de 4-(metiltio)tiobenzamida (1,50 g, 8,18^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-acetato de etilo (5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título. (1,74 g, rendimiento: 90 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10,03 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9 Hz), 7,26 (1H, s), 2,54 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 47) 1-{2-[3-Fluoro-4-(metiltio)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propan-1-ol

[Fórmula química 74]



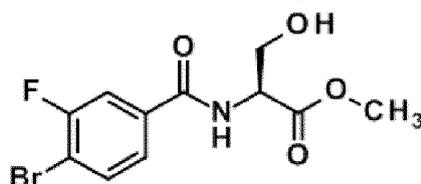
Se añadió cloruro de cinc (403 mg, 2,96^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (37 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 46 (1,74 g, 7,39^ommol) a 0 °C, posteriormente, se añadió lentamente solución 1,00 M de bromuro de etilmagnesio-tetrahidrofurano (8,87 ml, 8,87^ommol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadió lentamente solución 1,00 M de bromuro de etilmagnesio-tetrahidrofurano (8,87 ml, 8,87^ommol) a la mezcla y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título. (1,51 g, rendimiento: 77 %).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,83 (2H, d, J = 9 Hz), 7,64 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 9 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2,52 (3H, s), 2,18 (1H, s a), 1,97-1,84 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 48) Éster metílico de N-(4-bromo-3-fluorobenzoil)-L-serina

[Fórmula química 75]

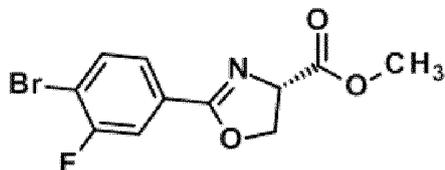


Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (839 mg, 5,48^ommol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,05 g, 5,48^ommol) a una solución en N,N-dimetilformamida (34 ml) de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (1,00 g, 4,57^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se añadieron clorhidrato de éster metílico de L-serina (1,42 g, 9,13^ommol) y trietilamina (1,27 ml, 9,13^ommol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para

proporcionar el compuesto del título en bruto (1,63 g).

(Ejemplo de Referencia 49) (4S)-2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

[Fórmula química 76]



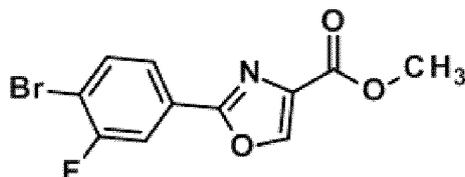
5 El compuesto en bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 48 (1,00 g) se disolvió en diclorometano (16 ml) y se añadió trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (614 μ l, 4,69 $^{\circ}$ mmol) a la mezcla a -78 $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se añadió carbonato de potasio (1,30 g, 9,37 $^{\circ}$ mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 \rightarrow 30:70, v/v) para proporcionar el compuesto del título (625 mg, rendimiento: 74 %).

10 RMN- 1 H (500 MHz, CDCl $_3$) δ ppm:

7,73 (1H, dd, J = 9, 1 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8, 6 Hz), 4,95 (1H, dd, J = 11, 8 Hz), 4,72 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 11, 9 Hz), 3,83 (3H, s).

15 **(Ejemplo de Referencia 50) 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo**

[Fórmula química 77]



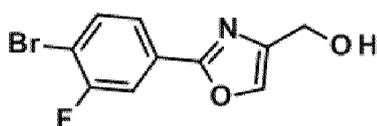
20 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 49 (400 mg, 1,32 $^{\circ}$ mmol) se disolvió en diclorometano (6,6 ml) y se añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (613 μ l, 4,10 $^{\circ}$ mmol) y bromotriclorometano (404 μ l, 4,10 $^{\circ}$ mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 \rightarrow 30:70, v/v) para proporcionar el compuesto del título (368 mg, rendimiento: 93 %).

RMN- 1 H (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm:

25 8,31 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7,80 (1H, td, J = 8, 2 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 3,97 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 51) [2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metanol

[Fórmula química 78]



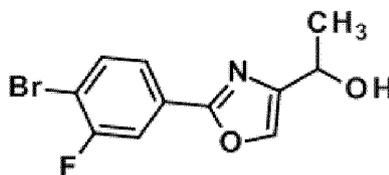
30 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 50 (363 mg, 1,21 $^{\circ}$ mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml) y se añadió solución 1,02 M de hidruro de diisobutilaluminio-hexano (1,19 ml, 1,21 $^{\circ}$ mmol) a la mezcla a -78 $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Adicionalmente, se añadió solución 1,02 M de hidruro de diisobutilaluminio-hexano (1,19 ml, 1,21 $^{\circ}$ mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (600 μ l) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El material insoluble generado se retiró por filtración a través de Celite, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 \rightarrow 50:50, v/v) para proporcionar el compuesto del título (195 mg, rendimiento: 59 %).

35 RMN- 1 H (500 MHz, CDCl $_3$) δ ppm:

7,78 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,68 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 4,69 (2H, d, J = 6 Hz), 2,06 (1H, s a).

(Ejemplo de Referencia 52) 1-[2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]etanol

[Fórmula química 79]



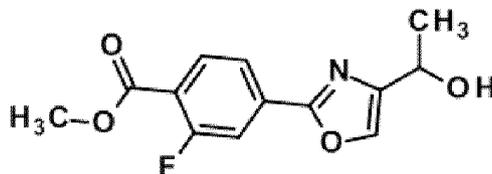
5 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 (1,55 g, 5,70^ommol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (3,62 g, 8,55^ommol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y solución acuosa 1 M de sulfato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante (1,61 g) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). Posteriormente, se añadió solución 1,10 M de bromuro de metilmagnesio-tetrahidrofurano (5,70 ml, 6,27^ommol) a la mezcla a 0 °C durante 10 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 → 50:50, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,37 g, rendimiento: 84 %).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 7,78 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7,61 (1H, s), 4,95-4,88 (1H, m), 2,27 (1H, s a), 1,58 (3H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo de Referencia 53) 2-Fluoro-4-[4-(1-hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]benzoato de metilo

[Fórmula química 80]



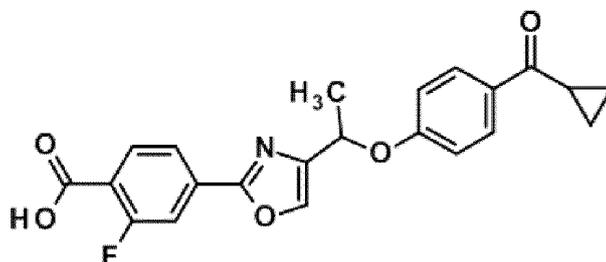
25 Se añadieron trietilamina (2,00 ml, 14,4^ommol) y un aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (782 mg, 0,958^ommol) a una solución en dimetilformamida (25 ml)-metanol (25 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 52 (1,37 g, 4,79^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas en flujo de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. El material insoluble generado se retiró por filtración a través de Celite y después la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,06 g, rendimiento: 83 %).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 8,03 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 7,65 (1H, s), 4,97-4,90 (1H, m), 3,96 (3H, s), 2,27 (1H, d, J = 5 Hz), 1,59 (3H, d, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 54) Ácido 4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxietil]-1,3-oxazol-2-il}-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 81]



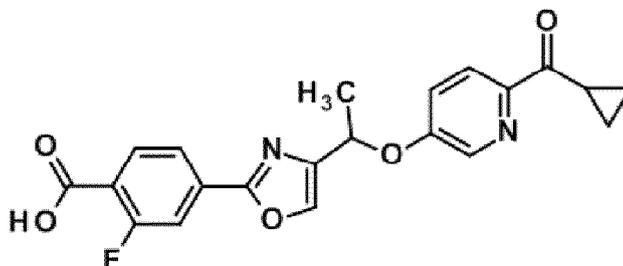
Se añadieron trifenilfosfina (442 mg, 1,68°mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (388 mg, 1,68°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (15 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53 (406 mg, 1,53°mmol) y ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (273 mg, 1,68°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, el compuesto obtenido de este modo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml), después se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,765 ml, 1,53 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (311 mg, rendimiento: 51 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,18-8,05 (1H, m), 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,95-7,80 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 5,55 (1H, c, J = 6 Hz), 2,66-2,57 (1H, m), 1,76 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,18 (2H, m), 1,03-0,98 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 55) Ácido 4-[4-(1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 82]



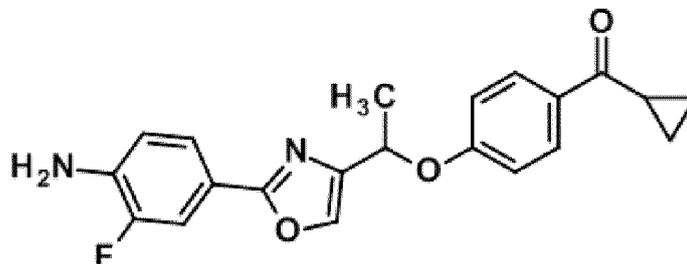
Se añadieron trifenilfosfina (1,14 g, 4,35°mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,00 g, 4,35°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53 (1,05 mg, 3,96°mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (646 mg, 3,96°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 75:25, v/v) para proporcionar un producto y el producto (1,16 g) obtenido de este modo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (4,0 ml)-metanol (4,0 ml). Posteriormente, se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (4,0 ml) a la mezcla resultante a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y la fase acuosa se lavó con éter dietílico. Se añadió ácido sulfúrico 1 M a la mezcla para ajustar el pH a 6 y después la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-éter diisopropílico (2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (904 mg, rendimiento: 58 %).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,45 (1H, d, J = 3 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,58 (1H, c, J = 7 Hz), 3,45-3,37 (1H, m), 1,81 (3H, d, J = 7 Hz), 1,24-1,19 (2H, m), 1,10-1,04 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 56) (4-{1-[2-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 83]



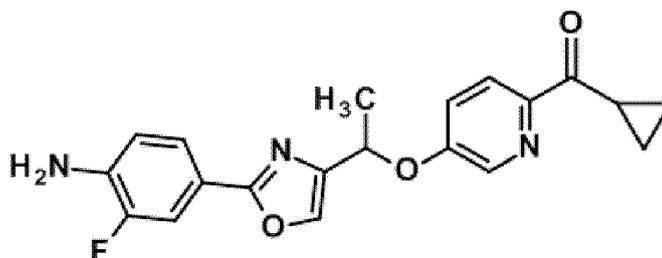
Se añadieron trietilamina (0,121 ml, 0,865°mmol) y difenilfosforil azida (0,186 ml, 0,865°mmol) a una solución en terc-butanol (15 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 54 (311 mg, 0,786°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, se añadió una solución en cloruro de metileno (1 ml) de ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución en cloruro de metileno (2 ml) del compuesto obtenido de este modo a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (123 mg, rendimiento: 44 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,67-7,61 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 7 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5,52 (1H, c, J = 6 Hz), 3,27 (2H, s a), 2,64-2,56 (1H, m), 1,74 (3H, d, J = 6 Hz), 1,22-1,18 (2H, m), 1,02-0,96 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 57) (5-{1-[2-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}piridin-2-il)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 84]



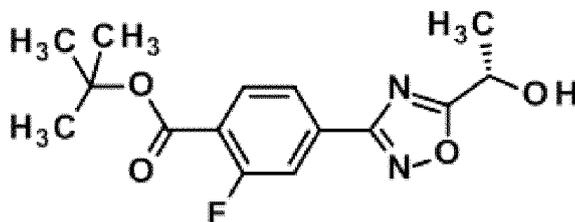
Se añadieron trietilamina (0,174 ml, 1,25°mmol) y difenilfosforil azida (0,268 ml, 1,25°mmol) a una solución en terc-butanol (5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 55 (411 mg, 1,04°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 90 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución en cloruro de metileno (2 ml) del compuesto obtenido de este modo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (326 mg, rendimiento: 86 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,49-8,48 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,65-7,60 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,43-7,39 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J = 9, 9 Hz), 5,57 (1H, c, J = 6 Hz), 3,45-3,38 (1H, m), 1,78 (3H, d, J = 6 Hz), 1,25-1,20 (2H, m), 1,10-1,06 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 58) 2-Fluoro-4-{5-[(1S)-1-hidroxietyl]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 85]



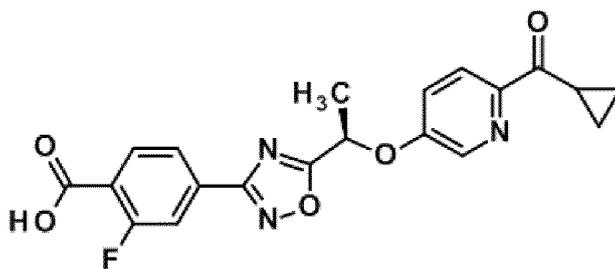
Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (16,7 g, 109^ommol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41,8 g, 218^ommol) a una solución en dimetilformamida (540 ml) de ácido (2S)-2-acetoxi propiónico (14,4 g, 109^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió 4-amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de terc-butilo (documento WO 2011/016469) (27,7 g, 109^ommol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y después se agitó adicionalmente a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 85:15, v/v) para proporcionar un compuesto, y después el compuesto (32,1 g, 91,6^ommol) obtenido de este modo se disolvió en metanol (360 ml). Se añadió carbonato potásico (12,7 g, 91,6^ommol) a la mezcla con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 2 M a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 6,0 y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (26,4 g, rendimiento: 93 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

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

(Ejemplo de Referencia 59) Ácido 4-{5-[(1R)-1-{[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi}etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 86]



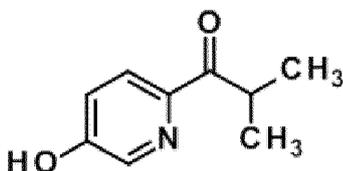
Se añadieron trifetilfosfina (468 mg, 1,78^ommol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (411 mg, 1,78^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (8,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 58 (500 mg, 1,62^ommol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (291 mg, 1,78^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 75:25, v/v) para proporcionar un producto en bruto y, después, el producto en bruto (1,18 g) obtenido de este modo se disolvió en acetonitrilo (5,0 ml). Posteriormente, se concentró, se añadió ácido sulfúrico (400 µl) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 6 usando una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 → 0:100, v/v) para proporcionar el compuesto del título (431 mg, rendimiento: 67 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,48 (1H, d, J = 3 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,80 (1H, c, J = 7 Hz), 3,44-3,37 (1H, m), 1,97 (3H, d, J = 7 Hz), 1,24-1,19 (2H, m), 1,11-1,05 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 60) 1-(5-Hidroxipiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ona

[Fórmula química 87]

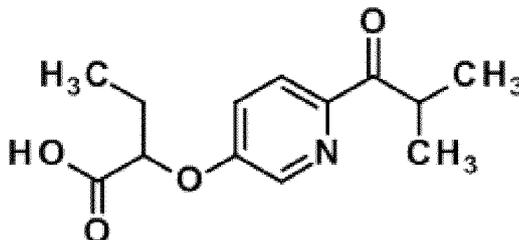


5 Se añadió solución 1,0 M de cloruro de isopropilmagnesio-tetrahidrofurano (104 ml, 104^ommol) lentamente a una solución en tetrahidrofurano (80 ml) de 5-hidroxipiridin-2-carbonitrilo (5,00 g, 41,6^ommol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, posteriormente, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla resultante para ajustar el pH a 6 y después la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v) para proporcionar el compuesto del título (3,35 g, rendimiento: 49 %).
10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 8,31 (1H, d, J = 3 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 4,05-3,98 (1H, m), 1,20 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 61) Ácido 2-[(6-isobutirilpiridin-3-il)oxi]butírico

[Fórmula química 88]

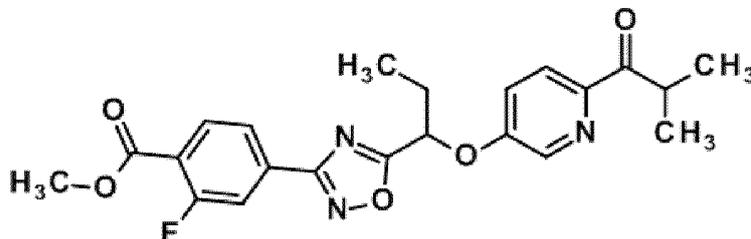


20 Se añadió carbonato de potasio (4,81 g, 34,8^ommol) a una solución en acetonitrilo (23 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 60 (2,83 g, 17,1^ommol) y 2-bromobutirato de etilo (4,97 g, 25,5^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 45 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 85:15, v/v) para proporcionar un compuesto y el compuesto (4,89 g) obtenido de este modo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml)-metanol (20 ml).
25 Posteriormente, se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (20,6 ml) a la mezcla resultante a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua a la mezcla de reacción y, después, la fase acuosa se lavó con éter dietílico. Se añadió ácido clorhídrico 2 M a la mezcla resultante para ajustar el pH a ácido y después la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título. (4,36 g, rendimiento: 100 %).
30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 8,35 (1H, d, J = 3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 9, 3 Hz), 4,74 (1H, dd, J = 7, 5 Hz), 4,04-3,95 (1H, m), 2,17-2,03 (2H, m), 1,19 (6H, d, J = 7 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 62) 2-Fluoro-4-(5-{1-[(6-isobutirilpiridin-3-il)oxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo

[Fórmula química 89]



5 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (722 mg, 4,71°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,81 g, 9,43°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 61 (1,18 g, 4,71°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió 4-amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de metilo (documento WO 2011/016469), (1,00 g, 4,71°mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después se agitó adicionalmente a 100 °C durante 2,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 70:30, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,68 g, rendimiento: 84 %).

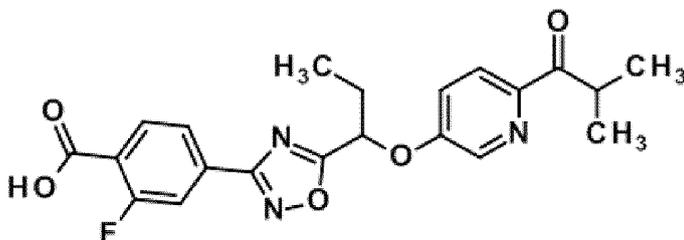
10

15 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,42 (1H, d, J = 3 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,07-4,00 (1H, m), 3,97 (3H, s), 2,38-2,24 (2H, m), 1,18 (6H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 63) Ácido 2-fluoro-4-(5-{1-[(6-isobutirilpiridin-3-il)oxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

[Fórmula química 90]



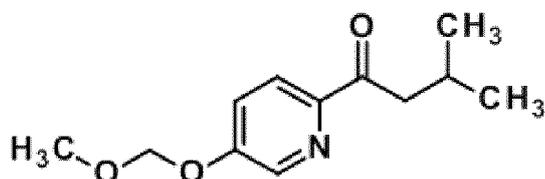
25 Se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (4,72 ml, 4,72°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5,0 ml)-metanol (5,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 62 (1,68 g, 3,93°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se lavó con éter dietílico. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla resultante para ajustar el pH a ácido y después la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, rendimiento: 93 %).

30 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,45 (1H, d, J = 3 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,08-3,98 (1H, m), 2,41-2,23 (2H, m), 1,18 (6H, d, J = 7 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 64) 1-[5-(Metoximetoxi)piridin-2-il]-3-metilbutan-1-ona

[Fórmula química 91]



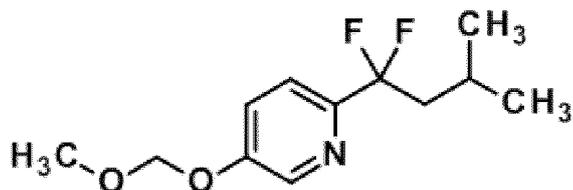
Se añadió solución 1,0 M de bromuro de isobutilmagnesio-tetrahidrofurano (9,14 ml, 9,14^ommol) lentamente a una solución en tetrahidrofurano (12 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (1,00 g, 6,09^ommol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2 M a la mezcla de reacción, posteriormente, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla de reacción para ajustar el pH a básico y, después, la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 80:20, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,24 g, rendimiento: 91 %).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,41 (1H, d, J = 3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,27 (2H, s), 3,50 (3H, s), 3,05 (2H, d, J = 7 Hz), 2,36-2,26 (1H, m), 0,99 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo de Referencia 65) 2-(1,1-Difluoro-3-metilbutil)-5-(metoximetoxi)piridina

[Fórmula química 92]



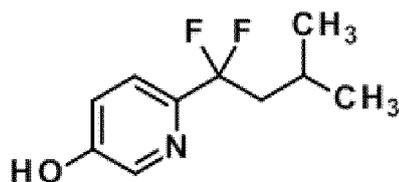
Se añadieron trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (868 μl, 6,62^ommol) y etanol (una sola gota) al compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 64 (493 mg, 2,21^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 días. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 85:15, v/v) para proporcionar el compuesto del título (144 mg, rendimiento: 27 %).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,42 (1H, d, J = 3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,23 (2H, s), 3,50 (3H, s), 2,22 (2H, td, J = 18, 7 Hz), 1,93-1,84 (1H, m), 0,95 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 66) 6-(1,1-Difluoro-3-metilbutil)piridin-3-ol

[Fórmula química 93]



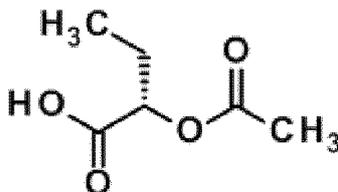
Se añadió ácido clorhídrico 2 M (2,0 ml) a una solución en tetrahidrofurano (2,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 65 (137 mg, 0,559^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 7. Posteriormente, la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-diclorometano para proporcionar el compuesto del título (88,0 mg, rendimiento:

79 %). (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,27 (1H, d, J = 2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 2,20 (2H, td, J = 18, 7 Hz), 1,92-1,83 (1H, m), 0,94 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 67) Ácido (2S)-2-acetoxi butírico

[Fórmula química 94]



5

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

10

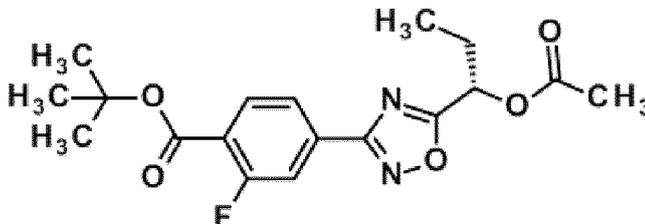
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

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

EM (BAR) m/z: 147 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 68) 4-{5-[(1S)-1-Acetoxipropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 95]



20

Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (7,2 g, 53,0°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (20,3 g, 159°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (200 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 67 (7,8 g, 53,0°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (13,5 g, 53,0°mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y se agitó adicionalmente a 100 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 85:15, v/v) para proporcionar el compuesto del título (14,7 g, rendimiento: 76 %).

25

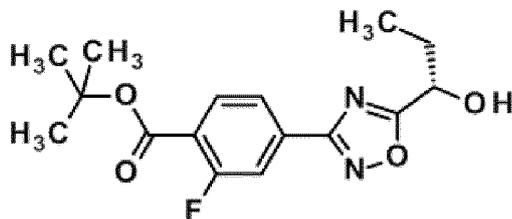
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 7,96 (1H, t, J = 8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 5,92 (1H, t, J = 7 Hz), 2,21 (3H, s), 2,16-2,08 (2H, m), 1,62 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7 Hz);

EM (BAR) m/z: 365 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 69) 2-Fluoro-4-{5-[(1S)-1-hidroxiopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 96]



Se añadió carbonato de potasio (8,4 g, 61^ommol) a una solución en metanol (100 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 68 (14,7 g, 40,3^ommol) con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla de reacción a la misma temperatura hasta que se obtuvo un valor de pH de 6,0. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 80:20, v/v) para proporcionar el compuesto del título (12,9 g, rendimiento: 84 %).

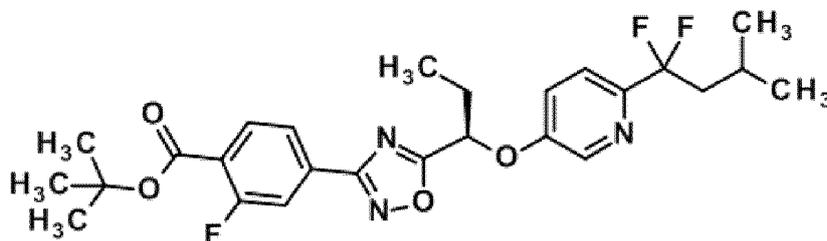
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

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

EM (BAR⁺) m/z: 323 [M+H]⁺.

(Ejemplo de Referencia 70) 4-{5-[(1R)-1-[[6-(1,1-Difluoro-3-metilbutil)piridin-3-il]oxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 97]



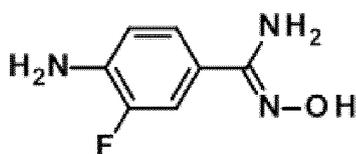
Se añadieron trifetilfosfina (57,4 mg, 0,219^ommol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (50,4 mg, 0,219^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (1,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 69 (70,5 mg, 0,219^ommol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 66 (40,0 mg, 0,199^ommol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10, v/v) para proporcionar el compuesto del título (87,0 mg, rendimiento: 87 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,46 (1H, d, J = 3 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 11 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2,38-2,13 (4H, m), 1,91-1,82 (1H, m), 1,16 (3H, t, J = 7 Hz), 0,94 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 71) 4-Amino-3-fluoro-N'-hidroxibenzenocarboximidamida

[Fórmula química 98]



Una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (2,18 ml, 33,1^ommol) se añadió a una solución en 2-propanol (44 ml) de 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (3,00 g, 22,0^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5

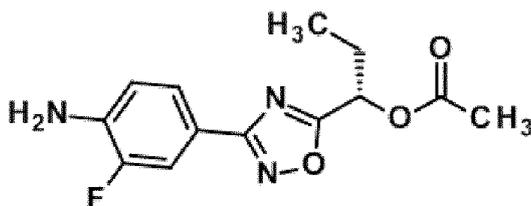
horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (3,67 g, rendimiento: 98 %).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

5 9,35 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5,63 (2H, s), 5,33 (2H, s).

(Ejemplo de Referencia 72) Ácido (1S)-1-[3-(4-amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil acético

[Fórmula química 99]



10 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (577 mg, 3,77^ommol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,44 g, 7,53^ommol) a una solución en N,N-dimetilformamida (19 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 67 (550 mg, 3,77^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 71 (637 mg, 3,77^ommol) se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, y después se agitó adicionalmente a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente,

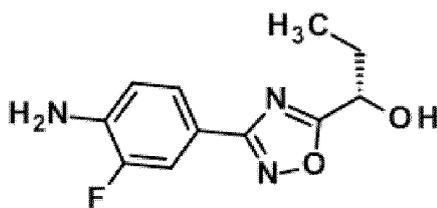
15 se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 60:40, v/v) para proporcionar el compuesto del título (563 mg, rendimiento: 62 %).

20 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,74-7,66 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5,90 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,03 (1H, s), 2,19 (3H, d, J = 4 Hz), 2,16-2,04 (2H, m), 1,03 (2H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 73) (1S)-1-[3-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-ol

[Fórmula química 100]



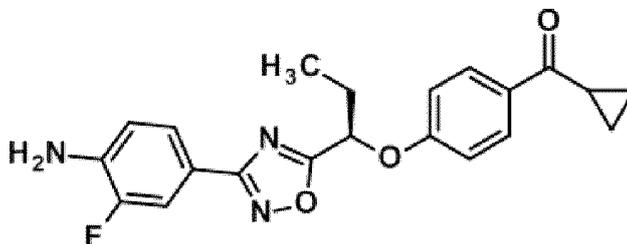
25 Se añadió carbonato de potasio (417 mg, 3,02^ommol) a una solución en metanol (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 72 (562 mg, 2,01^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (438 mg, rendimiento: 92 %).

30 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,74-7,66 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,04 (2H, s a), 2,64 (1H, s a), 2,11-1,93 (2H, m), 1,06 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 74) [4-(((1R)-1-[3-(4-amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}oxi)fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 101]



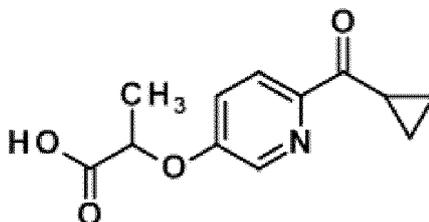
5 Se añadieron trifetilfosfina (243 mg, 0,927°mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (214 mg, 0,927°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (4,2 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 73 (200 mg, 0,843°mmol) y ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (150 mg, 0,927°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 85:15 → 70:30, v/v) para proporcionar el compuesto del título (279 mg, rendimiento: 87 %).

10 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,72-7,65 (2H, m), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,04 (2H, s), 2,62-2,56 (1H, m), 2,33-2,16 (2H, m), 1,22-1,17 (2H, m), 1,12 (3H, t, J = 7 Hz), 1,01-0,96 (2H, m).

15 (Ejemplo de Referencia 75) Ácido 2-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]propiónico

[Fórmula química 102]



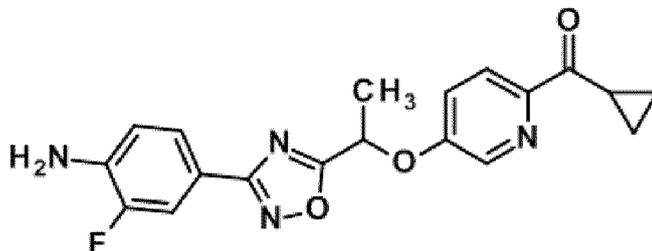
20 Se añadió carbonato de potasio (1,27 g, 9,19°mmol) a una solución en acetonitrilo (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (1,00 g, 6,13°mmol) y 2-bromopropionato de metilo (1,02 g, 6,13°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo una vez con tolueno. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante (1,44 g) se disolvió en tetrahidrofurano (7,0 ml)-metanol (7,0 ml). Se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (6,93 ml, 6,93°mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y la fase acuosa se lavó con éter dietílico. Se añadió ácido sulfúrico 1 M a la mezcla para ajustar el pH a 6 y después la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-éter diisopropílico (10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título. (1,27 g, rendimiento: 88 %).

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,38 (1H, d, J = 3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 4,93 (1H, c, J = 7 Hz), 3,41-3,35 (1H, m), 1,74 (3H, d, J = 7 Hz), 1,25-1,20 (2H, m), 1,10-1,05 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 76) (5-{1-[3-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etoxilpiridin-2-il}(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 103]



5 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (215 mg, 1,40°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (489 mg, 2,55°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (6,4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 75 (300 mg, 1,28°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 71 (216 mg, 1,28°mmol) se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, y después se agitó adicionalmente a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 50:50, v/v) para proporcionar el compuesto del título (401 mg, rendimiento: 85 %).

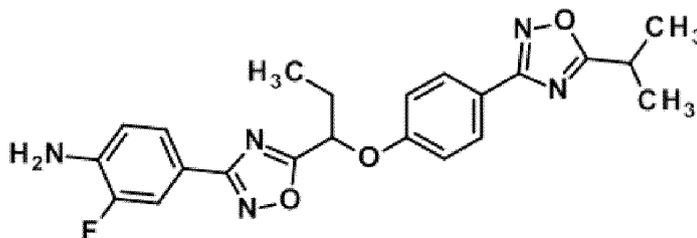
10

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,46 (1H, d, J = 3 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8, 2), 7,38 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5,73 (1H, c, J = 7 Hz), 4,06 (2H, s), 3,46-3,93 (1H, m), 1,93 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,19 (2H, m), 1,10-1,04 (2H, m).

20 (Ejemplo de Referencia 77) 2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina

[Fórmula química 104]



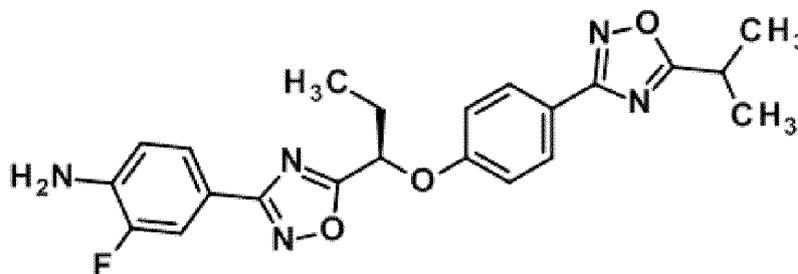
25 Se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,66 g, 14,3°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (60 ml) de ácido 2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butírico (documento WO 2011/016469) (4,16 g, 14,3°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 71 (2,35 g, 14,3°mmol) y después la mezcla se calentó a 100 °C durante 3,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,06 g, rendimiento: 35 %).

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,03 (2H, d, J = 9 Hz), 7,76-7,68 (2H, m), 7,10 (2H, d, J = 9 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5,49 (1H, t, J = 7 Hz), 4,08 (2H, s a), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,38-2,20 (2H, m), 1,47 (6H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 78) 2-Fluoro-4-(5-((1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina

[Fórmula química 105]



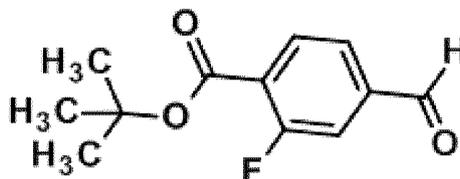
5 Se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (2,53 g, 13,2°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (50 ml) de ácido (2R)-2-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]butírico (documento WO 2011/016469) (1,49 g, 8,80°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 71 (2,55 g, 8,80°mmol) a la mezcla y después la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,69 g, rendimiento: 45 %).

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,73-7,65 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 5,46 (1H, t, J = 7 Hz), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,32-2,17 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 79) 2-Fluoro-4-formilbenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 106]



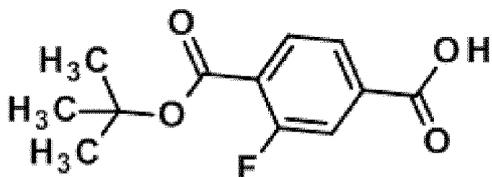
20 Se disolvió 4-amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de terc-butilo (documento WO 2011/016469) (3,90 g, 17,6°mmol) en etanol (40 ml) y ácido acético (40 ml). Se añadió níquel Raney (aproximadamente 10 g) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora en flujo de hidrógeno. Después de que el material insoluble se retirara por filtración a través de Celite, se añadió agua al filtrado y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y después se añadieron agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,21 g, rendimiento: 56 %).

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 10,0 (1H, d, J = 2 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8, 2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 1,61 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 80) Ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-3-fluorobenzoico

[Fórmula química 107]



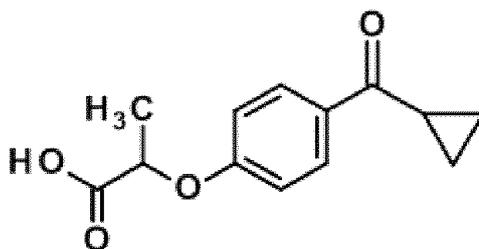
El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 79 (1,54 g, 6,87^ommol) se disolvió en terc-butanol (15 ml) y agua (15 ml), después se añadieron dihidrato de fosfato diácido de sodio (5,36 g, 34,3^ommol), 2-metil-2-buteno (7,30 ml, 68,7^ommol) y clorito de sodio (2,35 g, 20,6^ommol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (1,16 g, rendimiento: 70 %).

5
10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,97-7,89 (2H, m), 7,83 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 1,62 (9H, s).

(Ejemplo de Referencia 81) Ácido 2-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propiónico

[Fórmula química 108]



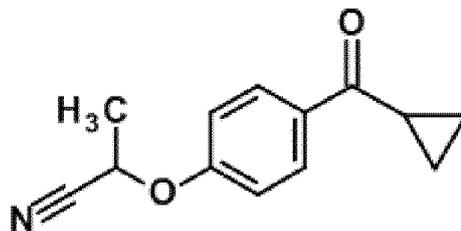
Se añadió carbonato de potasio (6,39 g, 46,2^ommol) a una solución en acetonitrilo (200 ml) de ciclopropilo(4-hidroxifenil)metanona (5,00 g, 30,8^ommol) y 2-bromopropionato de metilo (5,66 g, 33,9^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y el material insoluble se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró a aproximadamente la mitad del volumen a presión reducida, después se añadió agua al filtrado y la mezcla resultante se extrajo una vez con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se obtuvo una mezcla que contenía 2-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propionato de metilo (7,99 g). La mezcla (7,99 g) obtenida de este modo se disolvió en metanol (100 ml), después se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (31 ml, 62^ommol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió agua a la mezcla de reacción y se añadió ácido sulfúrico 2 M a la mezcla resultante para ajustar el pH a 2. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 9:1 → 8:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (7,03 g, rendimiento: 98 %).

15
20
25
30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,01-7,99 (2H, m), 6,95-6,93 (2H, m), 4,88 (2H, c, J = 7 Hz), 2,65-2,59 (1H, m), 1,70 (3H, d, J = 7 Hz), 1,24-1,20 (2H, m), 1,03-1,01 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 82) 2-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propanonitrilo

[Fórmula química 109]



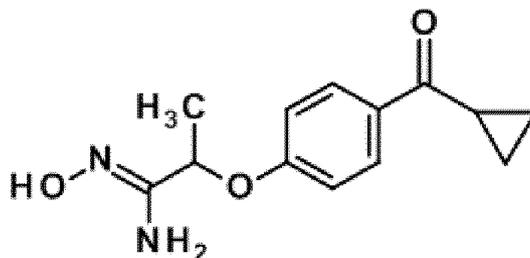
Se añadió carbonildiimidazol (1,07 g, 6,60°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (15 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 81 (1,03 g, 4,40°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Una solución acuosa al 28 % de amoníaco (7 ml, cantidad en exceso) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo, v/v). Posteriormente, se añadió anhídrido trifluoroacético (0,612 ml, 4,40°mmol) a una solución en cloruro de metileno (20 ml) del compuesto obtenido de este modo y piridina (0,708 ml, 8,79°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio secuencialmente y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (867 mg, rendimiento: 92 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,06 (2H, d, J = 9 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 4,99 (1H, c, J = 7 Hz), 2,67-2,58 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 7 Hz), 1,39-1,32 (2H, m), 1,06-1,01 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 83) (1Z)-2-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]-N'-hidroxipropanimidamida

[Fórmula química 110]



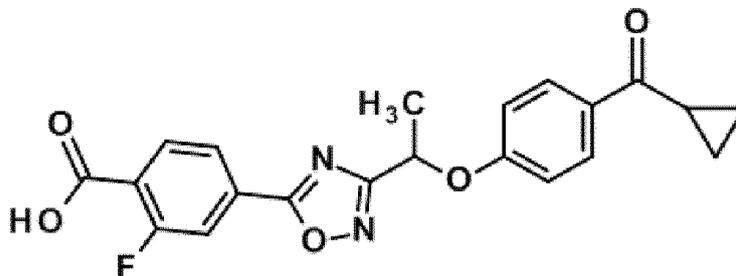
Una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (0,328 ml, 5,52°mmol) se añadió a una solución en etanol (4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 82 (594 mg, 2,76°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (648 mg, rendimiento: 95 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 4,87 (1H, c, J = 7 Hz), 4,68 (2H, s a), 2,64-2,57 (2H, m), 1,64 (3H, d, J = 7 Hz), 1,25-1,18 (2H, m), 1,04-0,98 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 84) Ácido 4-(3-{1-[4-(ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 111]

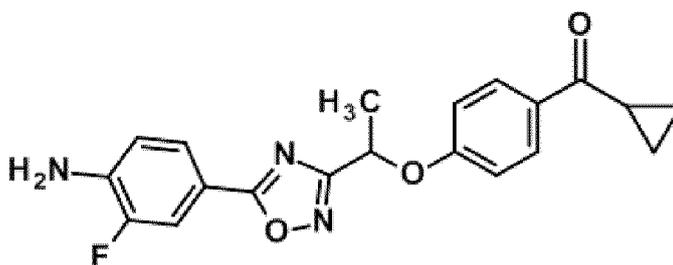


Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (574 mg, 3,75°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,44 g, 7,49°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 80 (900 mg, 3,75°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 83 (930 mg, 3,75°mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a 90 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→1:1, v/v) para proporcionar una mezcla que contenía 4-(3-{1-[4-(ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo. Posteriormente, se añadió una solución en cloruro de metileno (2 ml) de ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución en cloruro de metileno (4 ml) de la mezcla obtenida de este modo a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (655 mg, rendimiento: 44 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,20-8,14 (1H, m), 8,03-7,92 (4H, m), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 5,72 (1H, c, J = 7 Hz), 2,63-2,56 (1H, m), 1,87 (3H, d, J = 6 Hz), 1,21-1,17 (2H, m), 1,01-0,96 (2H, m).

25 (Ejemplo de Referencia 85) (4-{1-[5-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etoxi}fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 112]



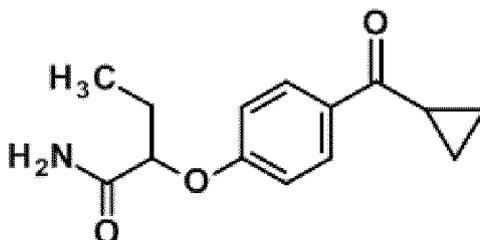
Se añadieron trietilamina (0,193 ml, 1,39°mmol) y difenilfosforil azida (0,299 ml, 1,39°mmol) a una solución en terc-butanol (6 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 84 (499 mg, 1,26°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, se añadió una solución en cloruro de metileno (1 ml) de ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución en cloruro de metileno (2 ml) del compuesto obtenido de este modo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (255 mg, rendimiento: 55 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,76-7,72 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9 Hz), 5,66 (1H, c, J = 7 Hz),
2,64-2,57 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6 Hz), 1,21-1,17 (2H, m), 1,02-0,95 (2H, m).

5 **(Ejemplo de Referencia 86) 2-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]butanamida**

[Fórmula química 113]



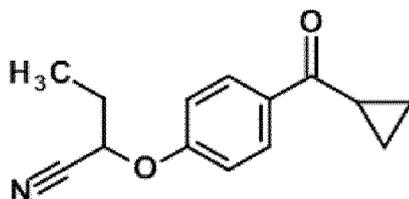
Se añadieron fosfato tripotásico (8,17 g, 38,5°mmol) y 2-bromobutirato de etilo (4,77 ml, 32,6°mmol) a una solución en acetona (24 ml) de ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (4,80 g, 29,6°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. Se añadieron fosfato tripotásico (1,57 g, 7,40°mmol) y 2-bromobutirato de etilo (1,08 ml, 7,40°mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a reflujo. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo una vez con acetona. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, el compuesto obtenido de este modo se disolvió en agua (45 ml), después se añadió solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (8,78 ml, 44,4°mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió carbonildiimidazol (7,20 g, 44,4°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (150 ml) del compuesto obtenido de este modo (7,35 g, 29,5°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa al 28 % de amoníaco (30 ml, cantidad en exceso) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo, v/v) para proporcionar el compuesto del título (6,41 g, rendimiento: 87 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 6,28 (1H, s a), 5,74 (1H, s a), 4,62 (1H, dd, J = 6, 5 Hz), 2,66-2,52 (1H, m), 2,10-1,95 (2H, m), 1,25-1,20 (2H, m), 1,10-1,00 (5H, m).

30 **(Ejemplo de Referencia 87) 2-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]butanonitrilo**

[Fórmula química 114]



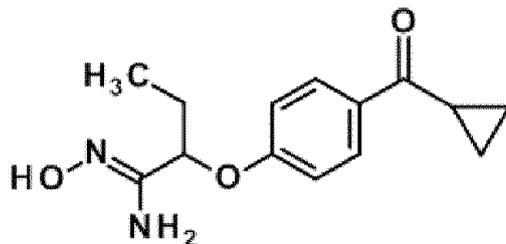
Se añadió anhídrido trifluoroacético (3,61 ml, 25,9°mmol) a una solución en cloruro de metileno (130 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 86 (6,41 g, 25,9°mmol) y piridina (4,18 ml, 51,8°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con ácido clorhídrico 1 M y solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio secuencialmente y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (5,81 g, rendimiento: 98 %).

40 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,05 (2H, d, J = 9 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9 Hz), 4,83 (1H, t, J = 6 Hz), 2,67-2,60 (1H, m), 2,19-2,12 (2H, m), 1,28-1,17 (5H, m), 1,06-0,97 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 88) (1Z)-2-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]-N'-hidroxibutanimidamida

[Fórmula química 115]

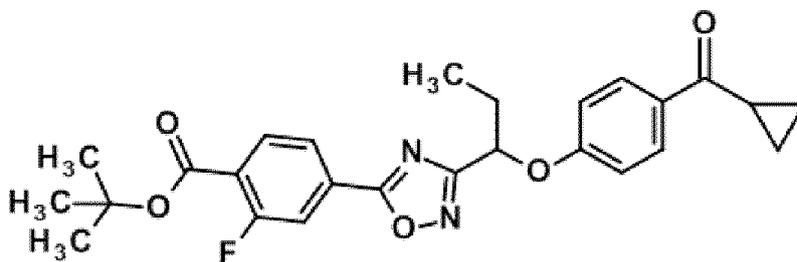


5 Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (3,01 ml, 50,7°mmol) a una solución en etanol (120 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 87 (5,81 g, 25,3°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,61 g, rendimiento: 95 %).
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9 Hz), 4,70 (2H, s), 4,62-4,55 (1H, m), 3,72 (1H, dc, J = 7, 6 Hz), 2,64-2,53 (1H, m), 2,08-1,82 (2H, m), 1,23-1,17 (2H, m), 1,09-0,92 (5H, m).

(Ejemplo de Referencia 89) 4-(3-[1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil]-5-il-1,2,4-oxadiazol)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

[Fórmula química 116]



15 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (255 mg, 1,66°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (398 mg, 2,08°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (7 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 80 (333 mg, 1,38°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 89 (363 mg, 1,38°mmol) a la
20 mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a 90 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel
25 de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (330 mg, rendimiento: 51 %).

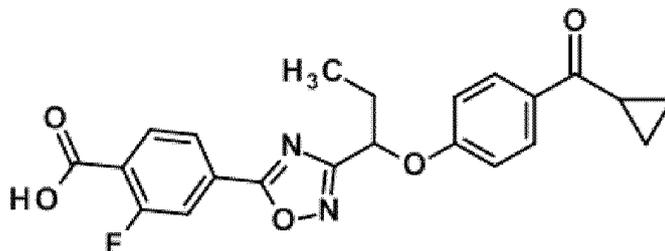
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,02-7,92 (4H, m), 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 5,46 (1H, t, J = 7 Hz), 2,65-2,56 (1H, m), 2,36-2,12 (2H, m), 1,61 (9H, s), 1,23-1,17 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,96 (2H, m).

30

(Ejemplo de Referencia 90) Ácido 4-(3-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 117]



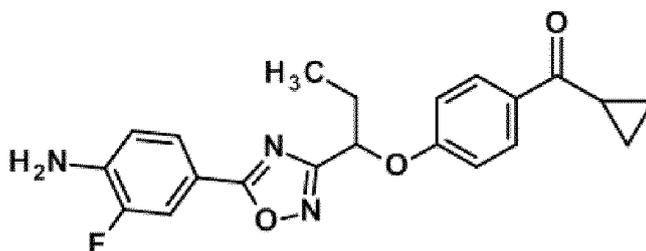
Una solución en cloruro de metileno (1 ml) de ácido trifluoroacético (1 ml) se añadió a una solución en cloruro de metileno (3 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 89 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió ácido trifluoroacético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

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz), 8,03-7,92 (4H, m), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 5,47 (1H, t, J = 7 Hz), 2,63-2,56 (1H, m), 2,34-2,10 (2H, m), 1,22-1,15 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 8 Hz), 1,02-0,95 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 91) (4-{1-[5-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}fenil)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 118]



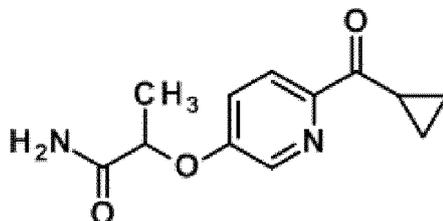
Se añadieron trietilamina (0,112 ml, 0,804°mmol) y difenilfosforil azida (0,173 ml, 0,804°mmol) a una solución en terc-butanol (4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 90 (300 mg, 0,731°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, se añadió una solución en cloruro de metileno (1 ml) de ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución en cloruro de metileno (2 ml) del compuesto obtenido de este modo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (128 mg, rendimiento: 46 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,995 (2H, d, J = 9 Hz), 7,80-7,73 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9 Hz), 5,39 (1H, t, J = 7 Hz), 4,24 (2H, s), 2,64-2,56 (1H, m), 2,34-2,10 (2H, m), 1,24 -1,20 (2H, m), 1,09 (1H, t, J = 7 Hz), 1,04-0,96 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 92) 2-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]propanamida

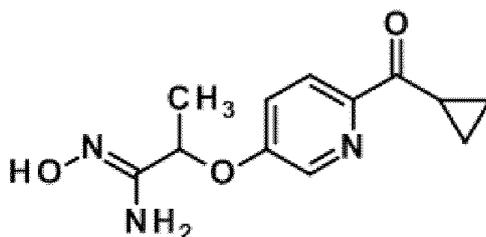
[Fórmula química 119]



Se añadió 1,1'-carbodiimidazol (788 mg, 4,86°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (8,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 75 (953 mg, 4,05°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución acuosa al 28 % de amoníaco (1,0 ml) se añadió a la mezcla y adicionalmente la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,09 g).

10 (Ejemplo de Referencia 93) (1Z)-2-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]-N-hidroxiopropanimidamida

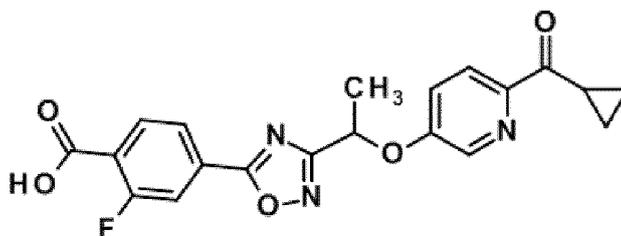
[Fórmula química 120]



Se añadió anhídrido trifluoroacético (676 µl, 4,86°mmol) lentamente a una solución en diclorometano (8,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 92 (1,09 g) y piridina (786 µl, 9,72°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con ácido sulfúrico 0,5 M y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante (1,20 g) obtenido de este modo se disolvió en 2-propanol (8,0 ml). Una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (401 µl, 6,08°mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 20 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,30 g).

(Ejemplo de Referencia 94) Ácido 4-[3-(1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 121]



Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (675 mg, 4,41°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,54 g, 8,02°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-fluorobenzoico (*J. Med. Chem.* 2009, 52, 5,950-5,966) (794 mg, 4,01°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de la (1Z)-2-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]-N-hidroxiopropaneimidamida (999 mg) en bruto obtenida en el Ejemplo de Referencia 93 se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y

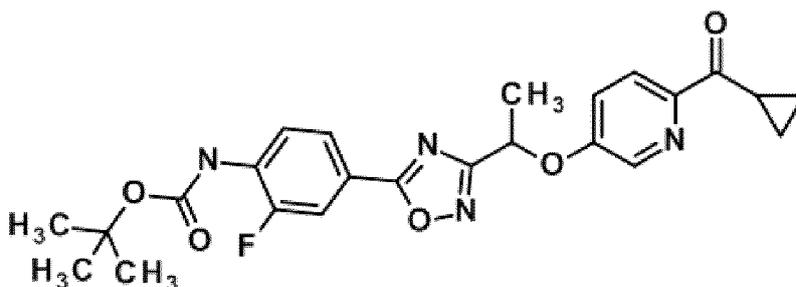
después se agitó adicionalmente a 100 °C durante 5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 75:25, v/v) para proporcionar un compuesto y el compuesto (457 mg, 1,11^ommol) obtenido de este modo se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml)-metanol (2,0 ml). Posteriormente, se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (2,22 ml, 2,22^ommol) a la mezcla resultante a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se lavó con éter dietílico. Se añadió ácido sulfúrico 1 M a la mezcla resultante para ajustar el pH a 6 y después la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano-éter diisopropílico (10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (364 mg, rendimiento: 83 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,48 (1H, d, J = 3 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,75 (1H, c, J = 6,5 Hz), 3,45-3,38 (1H, m), 1,91 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,09-1,03 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 95) Ácido 4-[3-(1-[[6-(ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorofenil}carbámico de terc-butilo

[Fórmula química 122]



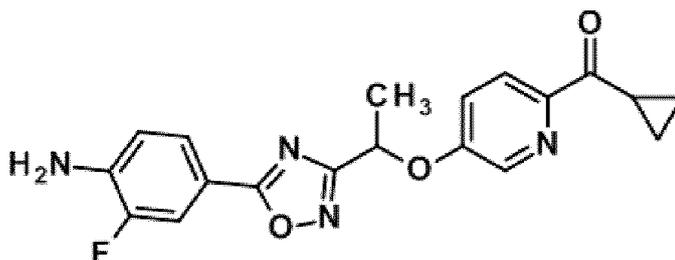
Se añadió difenilfosforil azida (84,1 µl, 0,390 mmol) a una solución en terc-butanol (1,5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 94 (155 mg, 0,390^ommol) y trietilamina (108 µl, 0,780^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3,5 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10, v/v) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 66 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,47 (1H, d, J = 3 Hz), 8,34 (1H, t, J = 8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,98-6,94 (1H, m), 5,70 (1H, c, J = 7 Hz), 3,45-3,39 (1H, m), 1,89 (3H, d, J = 7 Hz), 1,54 (9H, s), 1,22-1,17 (2H, m), 1,09-1,03 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 96) (5-{1-[5-(4-Amino-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etoxi}piridin-2-il)(ciclopropil)metanona

[Fórmula química 123]



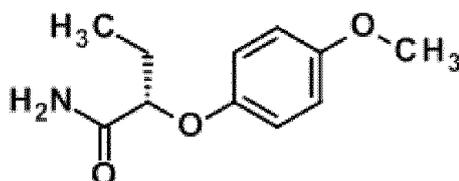
Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución en diclorometano (1,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 95 (118 mg, 0,252 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v) para proporcionar el compuesto del título (91,6 mg, rendimiento: 99 %).

5 RMN-H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,47 (1H, d, J = 3 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,77-7,71 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9 Hz), 5,67 (1H, c, J = 7 Hz), 4,25 (2H, s), 3,46-3,39 (1H, m), 1,87 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,08-1,03 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 97) (2S)-2-(4-Metoxifenoxi)butanamida

[Fórmula química 124]



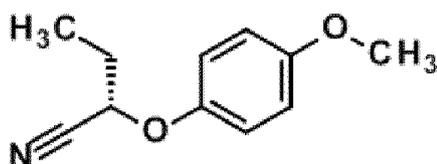
15 Se añadió hidruro de sodio (3,21 g, aproximadamente al 60 % en aceite, 80,6 mmol) a una solución en 1,4-dioxano (100 ml) de 4-metoxifenol (2,50 g, 20,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido (2S)-2-clorobutírico (2,95 g, 24,2 mmol) a la mezcla a 100 °C y después la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 M a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y de este modo se obtuvo una mezcla que contenía ácido (2S)-2-(4-metoxifenoxi)butírico. Se añadió carbonildiimidazol (4,89 g, 30,2 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de la mezcla descrita anteriormente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa al 28 % de amoníaco (50 ml, cantidad en exceso) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → :4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (3,66 g, rendimiento: 87 %).

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

6,95-6,84 (4H, m), 6,49-6,35 (1H, m), 5,53-5,36 (1H, m), 4,45 (1H, dd, J = 7, 4 Hz), 3,80 (3H, s), 2,06-1,90 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7 Hz).

35 **(Ejemplo de Referencia 98) (2S)-2-(4-Metoxifenoxi)butanonitrilo**

[Fórmula química 125]



40 Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,655 ml, 4,78 mmol) a una solución en cloruro de metileno (5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 97 (1,00 g, 4,78 mmol) y piridina (0,753 ml, 9,56 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo tres veces con éter dietílico y la fase orgánica obtenida de este modo se lavó con ácido clorhídrico 1 M y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (859 mg, rendimiento: 94 %).

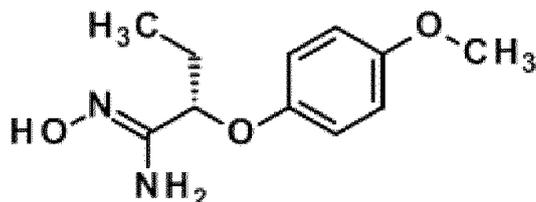
45

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9 Hz), 4,65 (1H, t, J = 7 Hz), 3,82 (3H, s), 2,10 (2H, dc, J = 7, 7 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 99) (1Z,2S)-N'-Hidroxi-2-(4-metoxifenoxi)butanimidamida

[Fórmula química 126]



5

Una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (0,788 ml, 13,5°mmol) se añadió a una solución en etanol (20 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 98 (859 mg, 4,49°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, rendimiento: cuantitativo).

10

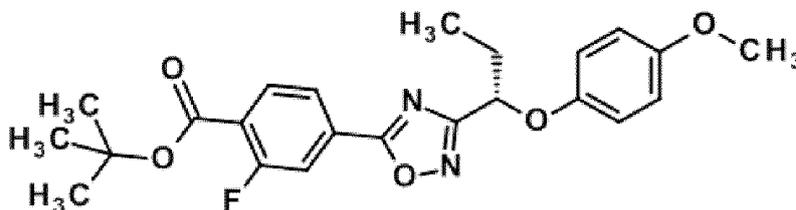
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9 Hz), 4,70 (2H, s a), 4,38 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,77 (3H, s), 2,02-1,80 (2H, m), 1,06 (3H, t, J = 7 Hz).

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

15

[Fórmula química 127]



Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (320 mg, 2,09°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (802 mg, 4,18°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 80 (502 mg, 2,09°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 99 (469 mg, 2,09°mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a 90 °C durante 8 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, después se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio secuencialmente y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (349 mg, rendimiento: 39 %).

20

25

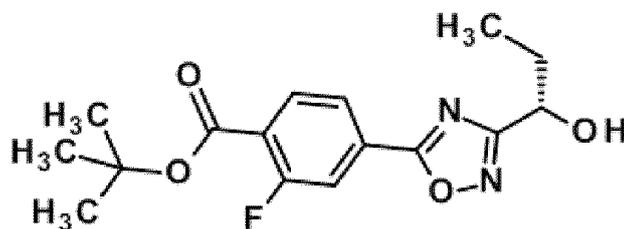
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,03-7,89 (3H, m), 6,97 (2H, d, J = 9 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9 Hz), 5,25 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,76 (3H, s), 2,30-2,07 (2H, m), 1,63 (9H, s), 1,10 (3H, t, J = 7 Hz).

30

(Ejemplo de Referencia 101) 2-Fluoro-4-{3-[(1S)-1-hidroxiopropil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 128]



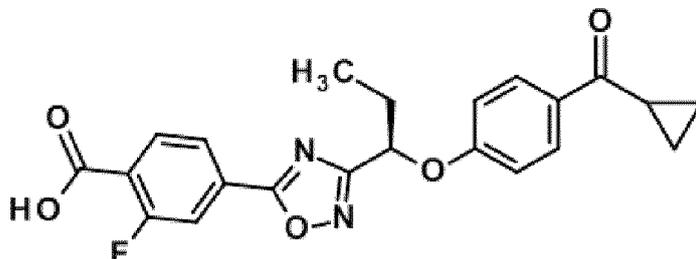
El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 100 (349 mg, 0,813^ommol) se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y se añadió agua (8 ml), después nitrato de amonio y cerio (IV) (1,34 g, 2,44^ommol) a la mezcla a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó tres veces con agua, después se lavó adicionalmente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadió metanol a la mezcla y el material insoluble generado se retiró por filtración. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (226 mg, rendimiento: 86 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,02 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 4,92-4,86 (1H, m), 2,40-2,32 (1H, m), 2,08-1,95 (2H, m), 1,62 (9H, s), 1,05 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo de Referencia 102) Ácido 4-(3-[(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 129]



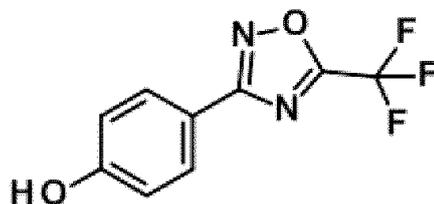
Se añadieron trifetilfosfina (188 mg, 0,714^ommol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (165 mg, 0,714^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (6 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 101 (210 mg, 0,650^ommol) y ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona (105 mg, 0,650^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1, v/v). Posteriormente, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución en cloruro de metileno (3 ml) del compuesto obtenido de este modo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (153 mg, rendimiento: 58 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,20-8,13 (1H, m), 8,04-7,92 (4H, m), 7,08 (2H, d, J = 8 Hz), 5,50-5,44 (1H, m), 2,85-2,55 (1H, m), 2,38-2,10 (2H, m), 1,22-1,16 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7 Hz), 1,04-0,96 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 103) 4-[5-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenol

[Fórmula química 130]

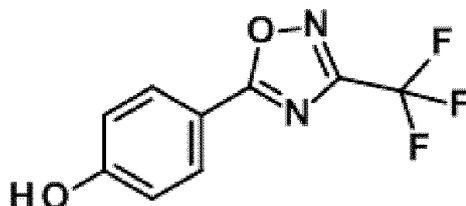


Se añadieron piridina (15,9 ml, 197°mmol) y anhídrido trifluoroacético (10,1 ml, 72,6°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (100 ml) de N',4-dihidroxibencenocarboxiimidamida (documento WO 2011/016469) (10,0 g, 65,7°mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después de eso, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 M a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5, v/v) y después se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (15,0 g, rendimiento: 99 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9 Hz), 5,39 (1H, s a).

(Ejemplo de Referencia 104) 4-[3-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenol

[Fórmula química 131]

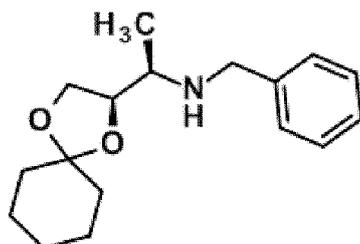


Se añadió terc-butóxido de potasio (4,48 g, 40,0°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) de clorhidrato de hidroxilamina (2,78 g, 40,0°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 103 (2,30 g, 10,0°mmol) se añadió a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Se añadieron agua y una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,35 g, rendimiento: 59 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,02 (2H, m), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz).

(Ejemplo de Referencia 105) (1R)-N-Bencil-1-[(2R)-1,4-dioxaspiro[4,5]deca-4-il]etanamina

[Fórmula química 132]



Una solución en tolueno (100 ml) de sulfato de sodio anhidro (38,2 g, 269°mmol) y bencilamina (19,2 g, 179°mmol) se añadieron a una solución en tolueno (100 ml) de 2,3-O-ciclohexiliden-L-gliceraldehído (*J. Org. Chem.*, 2005, 70, 6346-6352) (30,5 g, 179°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y después se dejó reposar a la misma temperatura durante la noche. El material insoluble resultante se separó por

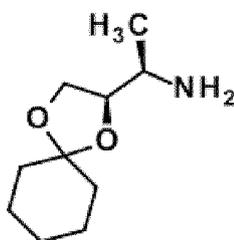
filtración a través de un lecho corto de algodón y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar un producto en bruto (49,2 g). El producto en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (400 ml), después se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (22,5 ml, 179^ommol) a la mezcla a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio-éter dietílico (89,6 ml, 269^ommol) a la mezcla a -78 °C durante 30 minutos y después la mezcla resultante se calentó a 0 °C durante 5 horas o más. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (300 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Posteriormente, el material insoluble se retiró por filtración a través de Celite. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y después la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:éter dietílico = 2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título. (37,8 g, rendimiento: 77 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7,37-7,29 (4H, m), 7,28-7,21 (1H, m), 4,05-3,98 (2H, m), 3,93-3,85 (2H, m), 3,74 (1H, d, J = 13 Hz), 2,89-2,80 (1H, m), 1,71-1,29 (10H, m), 1,10 (3H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo de Referencia 106) (1R)-1-[(2R)-1,4-Dioxaspiro[4,5]deca-4-il]etanamina

[Fórmula química 133]



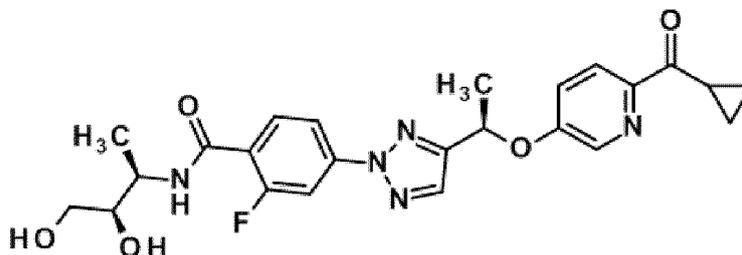
Se añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (1,89 g) a una solución en etanol (300 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 105 (37,8 g, 137^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración a través de Celite. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (26,7 g).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,99 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,93 (1H, td, J = 6,5 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,07 (1H, cd, J = 7, 5 Hz), 1,67-1,30 (10H, m), 1,07 (3H, dd, J = 7 Hz).

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

[Fórmula química 134]



Una solución en N,N-dimetilformamida (2,2 ml) de la (1R)-1-[(2R)-1,4-dioxaspiro[4,5]deca-2-il]etanamina (206 mg, 1,11^ommol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 106 se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (4,4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 (220 mg, 0,555^ommol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (213 mg, 1,11^ommol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (85,0 mg, 0,555^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 22,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 33 %/hexano) para proporcionar 4-{4-[(1R)-1-[[6-(ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-N-[(1R)-1-[(2R)-1,4-dioxaspiro[4,5]deca-2-il]etil]-2-fluorobenzamida (308 mg, rendimiento: 99 %).

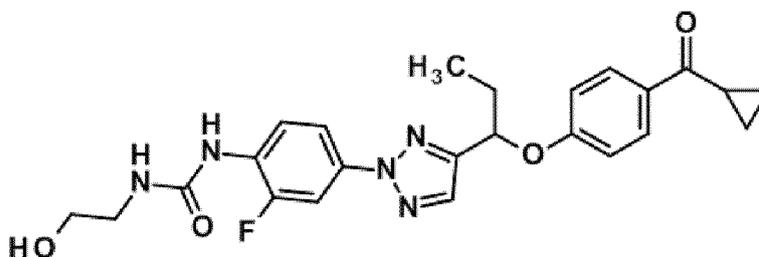
Se añadieron ácido acético (4,8 ml) y agua (1,2 ml) al compuesto descrito anteriormente (306 mg, 0,543°mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 135 minutos. La mezcla volvió a la temperatura ambiente y el disolvente de la mezcla de reacción se retiró por destilación a presión reducida. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y agua se añadieron al residuo resultante y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 66 %-99 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (147 mg, rendimiento: 56 %).
 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,24-8,20 (1H, m), 8,01-7,97 (2H, m), 7,89-7,85 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,37-7,34 (1H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 5,81-5,76 (1H, m), 4,26-4,21 (1H, m), 3,73-3,65 (2H, m), 3,51-3,47 (1H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 3,23-3,19 (1H, m), 2,83-2,81 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,22-1,18 (2H, m), 1,08-1,03 (2H, m);

EM (EN) m/z: 484 [M+H]⁺.

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

[Fórmula química 135]



Se añadió trifosgeno (78,0 mg, 0,263°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 (200 mg, 0,526°mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,179 ml, 1,05°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió 2-aminoetanol (63,0 µl, 1,05°mmol) a la mezcla. Después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 66 %-99 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (188 mg, rendimiento: 77 %).

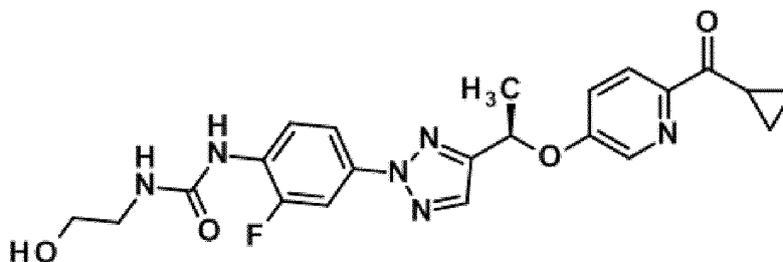
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,23-8,19 (1H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80-7,75 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,09 (1H, s a), 7,01 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,52-5,46 (2H, m), 3,81-3,78 (2H, m), 3,48-3,44 (2H, m), 2,63-2,56 (2H, m), 2,22-2,02 (2H, m), 1,19-1,16 (2H, m), 1,09-1,05 (3H, m), 0,99-0,97 (2H, m);

EM (EN) m/z: 468 [M+H]⁺.

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

[Fórmula química 136]



Se añadió trifosgeno (75,9 mg, 0,256°mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 28 (188 mg, 0,512°mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,174 ml, 1,02°mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió 2-aminoetanol (61,3 µl, 1,02°mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida

ES 2 602 962 T3

de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 66 %-99 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (79,1 mg, rendimiento: 34 %).

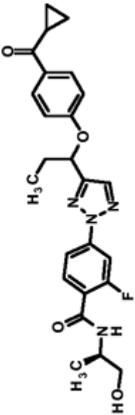
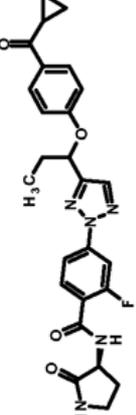
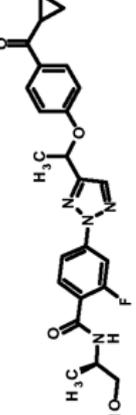
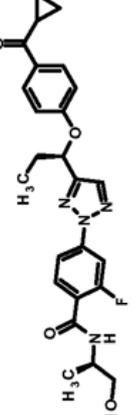
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 5 8,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,25-8,21 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82-7,76 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,38-7,35 (1H, m), 6,89 (1H, s a), 5,79-5,74 (1H, m), 5,28-5,24 (1H, m), 3,82-3,80 (2H, m), 3,50-3,46 (2H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 2,35 (1H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,21-1,18 (2H, m), 1,08-1,03 (2H, m);

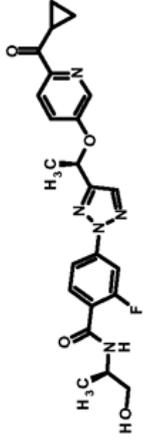
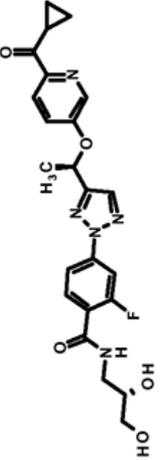
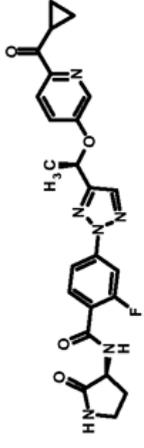
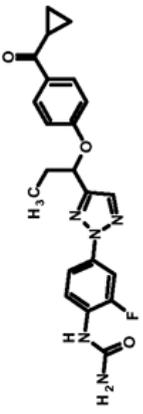
EM (EN) m/z: 455 [M+H]⁺.

- 10 Mediante el uso de un compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia o un compuesto obtenido en un Ejemplo, los compuestos de las tablas siguientes se obtuvieron por referencia a los Ejemplos anteriores.

[Tabla 1]

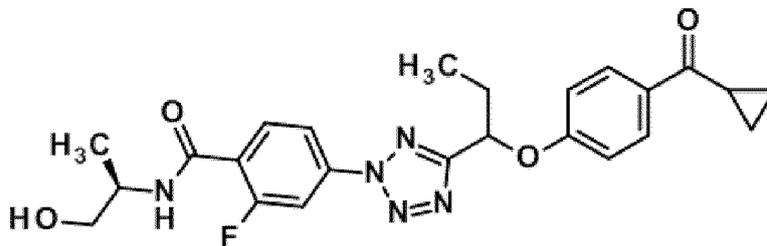
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
4	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,25-8,21 (1H, m), 7,99-7,95 (3H, m), 7,87-7,84 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,02-7,00 (2H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 5,52-5,49 (1H, m), 4,34 (1H, m), 3,84-3,79 (1H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 2,62-2,53 (2H, m), 2,21-2,06 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,20-1,17 (2H, m), 1,10-1,07 (3H, m), 0,99-0,97 (2H, m). EM (BAR) m/z: 467 [M+H] ⁺ .
5	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]benzamida		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,25-8,20 (1H, m), 7,99-7,94 (3H, m), 7,89-7,85 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,31-7,26 (1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 5,87 (1H, m), 5,52-5,49 (1H, m), 4,62-4,56 (1H, m), 3,50-3,46 (2H, m), 2,97-2,90 (1H, m), 2,62-2,56 (1H, m), 2,23-2,04 (3H, m), 1,21-1,17 (2H, m), 1,10-1,07 (3H, m), 1,00-0,96 (2H, m). EM (EN) m/z: 492 [M+H] ⁺ .
6	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,25-8,21 (1H, m), 7,99-7,96 (3H, m), 7,87-7,84 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,03-7,01 (2H, m), 6,92-6,87 (1H, m), 5,78-5,73 (1H, m), 4,35 (1H, m), 3,84-3,79 (1H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 2,62-2,57 (2H, m), 1,80 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-1,18 (2H, m), 1,00-0,97 (2H, m). EM (BAR) m/z: 453 [M+H] ⁺ .
7	4-(4-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,25-8,21 (1H, m), 7,99-7,95 (3H, m), 7,87-7,84 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,02-7,00 (2H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 5,52-5,49 (1H, m), 4,34 (1H, m), 3,84-3,79 (1H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 2,62-2,53 (2H, m), 2,21-2,06 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,20-1,17 (2H, m), 1,10-1,07 (3H, m), 0,99-0,97 (2H, m). EM (EN) m/z: 467 [M+H] ⁺ .

[Tabla 2]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
8	4-{4-[(1R)-1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxil-1-metiletil]benzamidina		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,25-8,21 (1H, m), 8,01-7,96 (2H, m), 7,87-7,84 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,37-7,34 (1H, m), 6,91-6,87 (1H, m), 5,81-5,76 (1H, m), 4,37-4,32 (1H, m), 3,83-3,80 (1H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 2,55 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,23-1,18 (2H, m), 1,08-1,04 (2H, m); EM (EN) m/z: 454 [M+H]⁺.</p>
9	4-{4-[(1R)-1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-2-fluorobenzamidina		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26-8,21 (1H, m), 8,01-7,97 (2H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,37-7,34 (1H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 5,81-5,76 (1H, m), 3,95-3,91 (1H, m), 3,75-3,61 (4H, m), 3,44-3,38 (1H, m), 2,94-2,93 (1H, m), 2,79-2,76 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,22-1,18 (2H, m), 1,08-1,04 (2H, m); EM (EN) m/z: 470 [M+H]⁺.</p>
10	4-{4-[(1R)-1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il}-2-fluoro-N-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]benzamidina		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,25-8,21 (1H, m), 8,01-7,96 (2H, m), 7,89-7,85 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,37-7,34 (1H, m), 7,30-7,26 (5H, m), 5,83-5,76 (2H, m), 4,62-4,56 (1H, m), 3,50-3,38 (3H, m), 2,97-2,90 (1H, m), 2,18-2,07 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,23-1,18 (2H, m), 1,08-1,04 (2H, m); EM (EN) m/z: 479 [M+H]⁺.</p>
11	1-[4-(4-[1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil]-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,24-8,20 (1H, m), 7,97-7,94 (2H, m), 7,83-7,78 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,03-6,99 (2H, m), 6,78-6,77 (1H, m), 5,50-5,47 (1H, m), 4,79 (2H, s), 2,63-2,56 (1H, m), 2,20-2,04 (2H, m), 1,20-1,17 (2H, m), 1,09-1,06 (3H, m), 1,00-0,96 (2H, m); EM (EN) m/z: 424 [M+H]⁺.</p>

(Ejemplo 12) 4-(5-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 137]



5 Se añadió D-alaninol (82,6 μ l, 1,07 $^{\circ}$ mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (6 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 35 (292 mg, 0,712 $^{\circ}$ mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (273 mg, 1,42 $^{\circ}$ mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (109 mg, 0,712 $^{\circ}$ mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice gel (acetato de etilo al 66 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título (221 mg, rendimiento: 66 %).

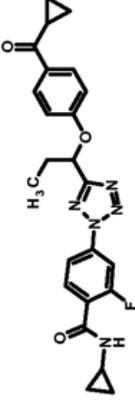
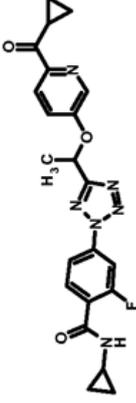
10 RMN- 1 H (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm:

8,32-8,28 (1H, m), 8,08-8,05 (1H, m), 7,99-7,93 (3H, m), 7,09-7,05 (2H, m), 6,92-6,87 (1H, m), 5,67-5,64 (1H, m), 4,35 (1H, m), 3,85-3,80 (1H, m), 3,72-3,66 (1H, m), 2,62-2,56 (1H, m), 2,39-2,19 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-1,16 (2H, m), 1,13-1,09 (3H, m), 1,01-0,96 (2H, m); EM (BAR) m/z: 468 [M+H] $^+$.

15

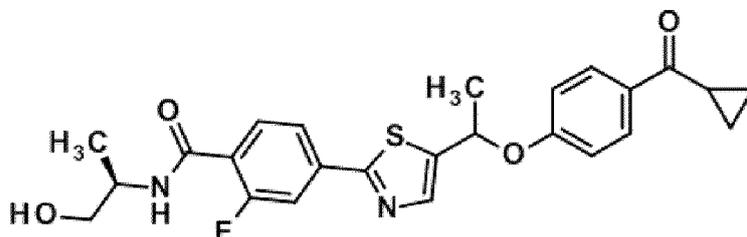
Mediante el uso de un compuesto obtenido en un Ejemplo de Referencia o un compuesto obtenido en un Ejemplo, los compuestos de las tablas siguientes se obtuvieron por referencia a los Ejemplos anteriores.

[Tabla 3]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
13	N-Ciclopropil-4-(5-(1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxil]propil)-2H-tetrazol-2-il)-2-fluorobenzamida		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,34-8,30 (1H, m), 8,07-8,04 (1H, m), 7,98-7,91 (3H, m), 7,08-7,05 (2H, m), 6,82-6,79 (1H, m), 5,66-5,63 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,62-2,55 (1H, m), 2,40-2,19 (2H, m), 1,20-1,16 (2H, m), 1,13-1,09 (3H, m), 1,00-0,96 (2H, m), 0,94-0,89 (2H, m), 0,68-0,64 (2H, m); EM (EN) m/z: 450 [M+H] ⁺ .
14	N-Ciclopropil-4-[5-(1-([6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi)etil)-2H-tetrazol-2-il]-2-fluorobenzamida		RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,46-8,46 (1H, m), 8,35-8,31 (1H, m), 8,07-7,91 (3H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 6,83-6,80 (1H, m), 5,95-5,90 (1H, m), 3,41 (1H, m), 2,96 (1H, m), 1,96 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,19-1,18 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m), 0,93-0,91 (2H, m), 0,67-0,66 (2H, m); EM (EN) m/z: 437 [M+H] ⁺ .

(Ejemplo 15, no de acuerdo con la presente invención) 4-(5-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,3-tiazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 138]



Se añadió D-alaninol (0,123 ml, 1,59^ommol) a una solución en N,N-dimetilformamida (8,7 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 44 (435 mg, 1,06^ommol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (405 mg, 2,11^ommol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (162 mg, 1,06^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (372 mg, rendimiento: 75 %).

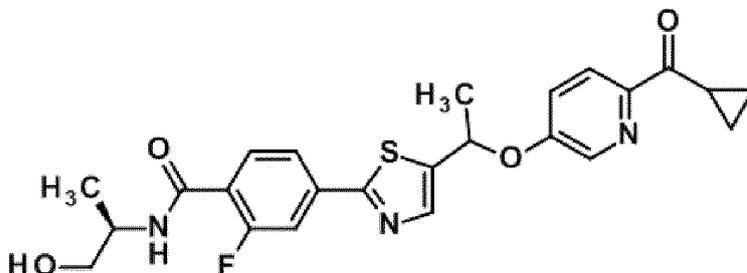
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,16-8,12 (1H, m), 8,00-7,97 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,72-7,71 (1H, m), 7,02-6,98 (2H, m), 6,93-6,88 (1H, m), 5,81-5,77 (1H, m), 4,35-4,31 (1H, m), 3,83-3,78 (1H, m), 3,70-3,65 (1H, m), 2,63- 2,56 (2H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,31 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,21-1,18 (2H, m), 1,02-0,97 (2H, m).

EM (EN) m/z: 469 [M+H]⁺.

(Ejemplo 16, no de acuerdo con la presente invención) 4-[5-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,3-tiazol-2-il]-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 139]



Una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (2,0 ml) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (2,0 ml)-metanol (2,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 45 (77,3 mg, 0,181^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, posteriormente, se añadió ácido sulfúrico 1 M a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 4 y después la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante (83,9 mg) obtenido de este modo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (33,3 mg, 0,218^ommol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41,7 mg, 0,218^ommol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de (R)-2-amino-1-propanol (40,8 mg, 0,544^ommol) se añadió a la mezcla resultante a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo.

La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para proporcionar el compuesto del título (74,6 mg, rendimiento: 88 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

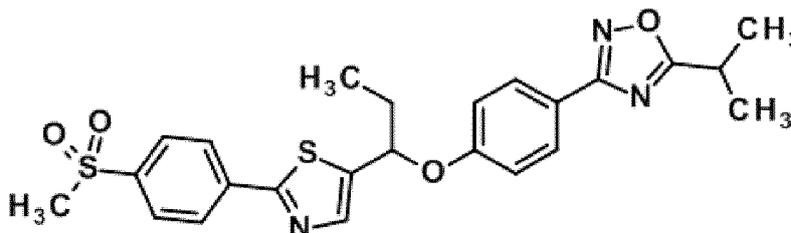
8,40 (1H, d, J = 3 Hz), 8,15 (1H, t, J = 8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,83 (1H, s), 7,75-7,71 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,93-6,85 (1H, m), 5,82 (1H, c, J = 6 Hz), 4,38-4,29 (1H, m), 3,83-3,77 (1H, m), 3,71-3,64 (1H, m),

3,45-3,37 (1H, m), 2,53 (1H, t, J = 6 Hz), 1,86 (3H, d, J = 6 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,09-1,03 (2H, m);

EM (EN) m/z: 470 [M+H]⁺.

5 (Ejemplo 17, no de acuerdo con la presente invención) 5-Isopropil-3-[4-(1-{2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol

[Fórmula química 140]



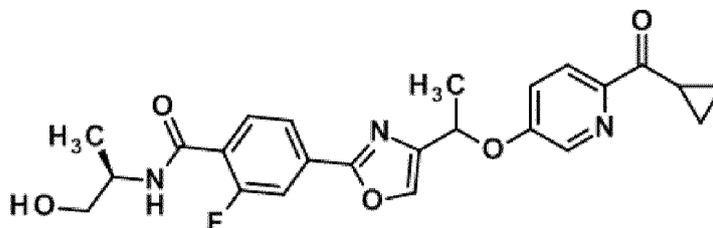
Se añadieron trifetilfosfina (523 mg, 1,99^ommol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (459 mg, 1,99^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 47 (529 mg, 1,99^ommol) y 4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol (documento WO 2011/016470) (407 mg, 1,99^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, una solución 4 M de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (5,0 ml) se añadió a la mezcla resultante y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, después el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 60:40, v/v) para proporcionar un compuesto y el compuesto (684 mg) obtenido de este modo se disolvió en diclorometano (14 ml). Posteriormente, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (762 mg, 2,87^ommol) a la mezcla resultante a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con solución acuosa 1,5 M de sulfito de sodio y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 → 50:50, v/v) para proporcionar el compuesto del título (389 mg, rendimiento: 40 %).
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 8,09 (2H, d, J = 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,82 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,28-3,22 (1H, m), 3,07 (3H, s), 2,26-2,17 (1H, m), 2,09-2,00 (1H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,09 (3H, t, J = 7 Hz).

EM (EN) m/z: 484 [M+H]⁺.

30 (Ejemplo 18, no de acuerdo con la presente invención) 4-[4-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 141]



Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (116 mg, 0,757^ommol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (145 mg, 0,757^ommol) a una solución en N,N-dimetilformamida (3,2 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 55 (250 mg, 0,631^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de (R)-2-amino-1-propanol (142 mg, 1,89^ommol) a 0 °C y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 10,5 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de

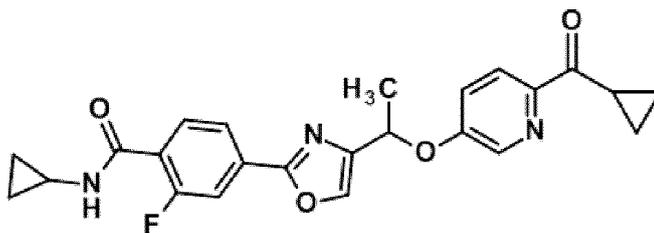
etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para proporcionar el compuesto del título (235 mg, rendimiento: 82 %).
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,43 (1H, d, J = 2 Hz), 8,19 (1H, t, J = 8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,68 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,96-6,88 (1H, m), 5,56 (1H, c, J = 7 Hz), 4,39-4,30 (1H, m), 3,84-3,78 (1H, m), 3,71-3,65 (1H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 2,51 (1H, t, J = 5 Hz), 1,80 (3H, d, J = 7 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,19 (2H, m), 1,09-1,04 (2H, m).

EM (EN) m/z: 454 [M+H]⁺.

(Ejemplo 19, no de acuerdo con la presente invención) N-Ciclopropil-4-[4-(1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 142]



Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (30,3 mg, 0,180°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56,9 mg, 0,270°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 55 (78,4 mg, 0,180°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió ciclopropilamina (20,0 μl, 0,340°mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (69,0 mg, rendimiento: 80 %).

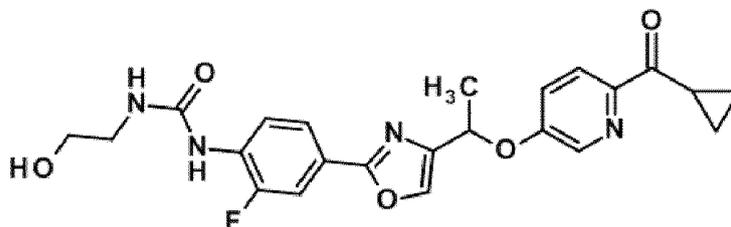
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,42 (1H, d, J = 3 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7,67 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,90-6,80 (1H, m), 5,56 (1H, c, J = 7 Hz), 3,47-3,40 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 1,79 (3H, d, J = 6 Hz), 1,23-1,18 (2H, m), 1,10-1,04 (2H, m), 0,93-0,88 (2H, m), 0,68-0,62 (2H, m).

EM (EN) m/z: 436 [M+H]⁺.

(Ejemplo 20, no de acuerdo con la presente invención) 1-[4-[4-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxietil)urea

[Fórmula química 143]



Se añadieron diisopropiletilamina (25,8 μl, 0,148°mmol) y trifosgeno (10,9 mg, 37,0°μmol) a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 57 (27,2 mg, 74,0°μmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió etanolamina (20,0 μl, 0,285°mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → acetato de etilo, v/v) para proporcionar el compuesto del título (22,7 mg, rendimiento: 67 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

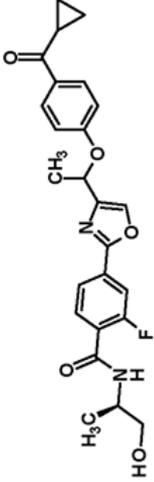
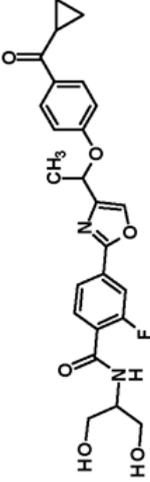
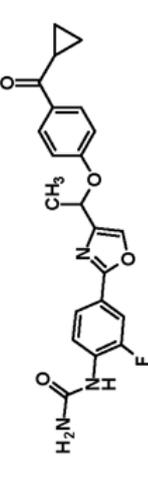
ES 2 602 962 T3

8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,27 (1H, dd J = 9, 8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7,58 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,15-7,04 (1H, m), 5,53 (1H, c, J = 6 Hz), 5,42-5,36 (1H, m), 3,85-3,76 (2H, m), 3,50-3,38 (3H, m), 2,46-2,39 (1H, m), 1,78 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,17 (2H, m), 1,09-1,02 (2H, m).

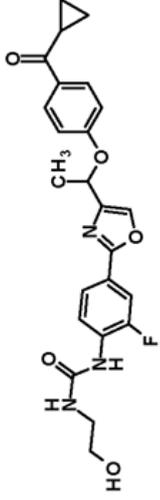
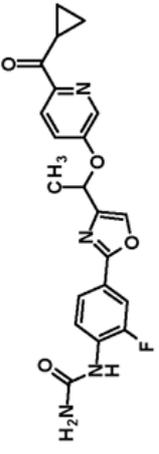
5 EM (BAR) m/z: 455 [M+H]⁺.

Mediante el uso de un compuesto obtenido en un Ejemplo de Referencia o un compuesto obtenido en un Ejemplo, los compuestos de las siguientes tablas (no de acuerdo con la presente invención) se obtuvieron por referencia a los Ejemplos anteriores.

[Tabla 4]

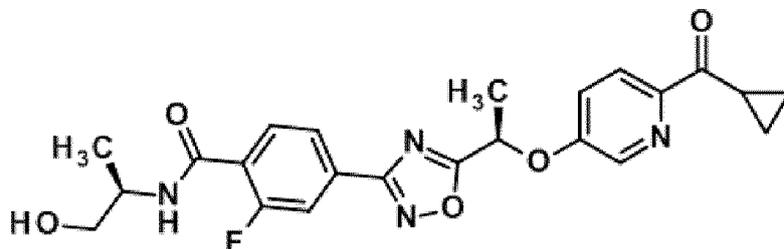
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
21	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxijetil]-1,3-oxazol-2-il}-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamid		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,19 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 12 Hz), 7,64 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 7 Hz), 6,96-6,87 (1H, m), 5,54 (1H, c, J = 7 Hz), 4,40-4,30 (1H, m), 3,86-3,79 (1H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 2,65-2,58 (1H, m), 2,53-2,48 (1H, m), 1,76 (3H, d, J = 6 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,02-0,97 (2H, m). EM (EN) m/z: 453 [M+H]⁺.</p>
22	4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxijetil]-1,3-oxazol-2-il}-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamid		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,19 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7,64 (1H, s), 7,56-7,48 (1H, m), 7,02 (2H, dd, J = 7, 2 Hz), 5,54 (1H, c, J = 6 Hz), 4,28-4,21 (1H, m), 4,05-3,90 (4H, m), 2,66-2,59 (1H, m), 2,53-2,46 (2H, m), 1,76 (3H, d, J = 6 Hz), 1,23-1,18 (2H, m), 1,02-0,97 (2H, m). EM (EN) m/z: 469 [M+H]⁺.</p>
23	1-[4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxijetil]-1,3-oxazol-2-il}-2-fluorofenil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,64 (1H, d, J = 2 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8,21 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,71-7,65 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 9 Hz), 6,36 (2H, s), 5,71 (1H, c, J = 6 Hz), 2,83 (1H, dddd, J = 6 Hz), 1,65 (3H, d, J = 7 Hz), 0,97 (4H, d, J = 6 Hz). EM (EN) m/z: 410 [M+H]⁺.</p>

[Tabla 5]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
24	1-[4-(4-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxietil]-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,27 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,79-7,71 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98-6,89 (1H, m), 5,51 (1H, c, J = 6 Hz), 5,25-5,19 (1H, m), 3,81 (2H, dd, J = 6, 5 Hz), 3,48 (2H, dd, J = 6, 5 Hz), 2,65-2,58 (1H, m), 2,29-2,24 (1H, m), 1,75 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,18 (2H, m), 1,02-0,96 (2H, m). EM (EN) m/z: 454 [M+H]⁺.</p>
25	1-[4-[4-(1-[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxietil)-1,3-oxazol-2-il]-2-fluorofenil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,42 (1H, d, J = 2 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9 Hz), 7,73 (1H, d, J = 11 Hz), 7,59 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 9, 2 Hz), 6,94 (1H, s), 5,54 (1H, c, J = 6 Hz), 4,84 (2H, s), 3,47-3,38 (1H, m), 1,78 (3H, d, J = 6 Hz), 1,24-1,18 (2H, m), 1,09-1,03 (2H, m). EM (EN) m/z: 411 [M+H]⁺.</p>

(Ejemplos 26, no de acuerdo con la presente invención) 4-{5-[(1R)-1-{[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi}etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 144]



5 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (46,2 mg, 0,302°mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (57,9 mg, 0,302°mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (1,3 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 59 (100 mg, 0,252°mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de (R)-2-amino-1-propanol (56,7 mg, 0,755°mmol) se añadió a la mezcla a 0 °C y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para proporcionar el compuesto del título (102 mg, rendimiento: 89 %).

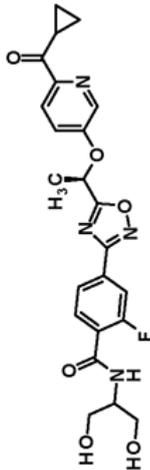
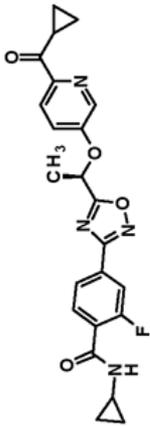
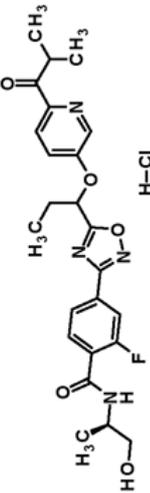
15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,47 (1H, d, J = 3 Hz), 8,21 (1H, t, J = 8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,97-6,85 (1H, m), 5,78 (1H, J = 7 Hz), 4,40-4,29 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 11, 3 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 3,47-3,37 (1H, m), 2,49 (1H, s a), 1,95 (3H, d, J = 7 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,24-1,18 (2H, m), 1,10-1,04 (2H, m);

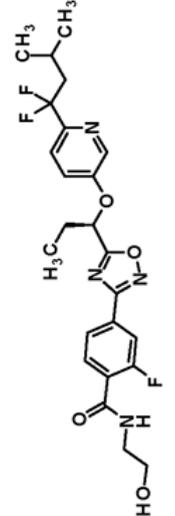
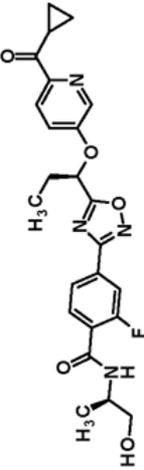
20 EM (EN) m/z: 455 [M+H]⁺.

Mediante el uso de un compuesto obtenido en un Ejemplo de Referencia o un compuesto obtenido en un Ejemplo, los compuestos de las siguientes tablas (no de acuerdo con la presente invención) se obtuvieron por referencia a los Ejemplos anteriores.

[Tabla 6]

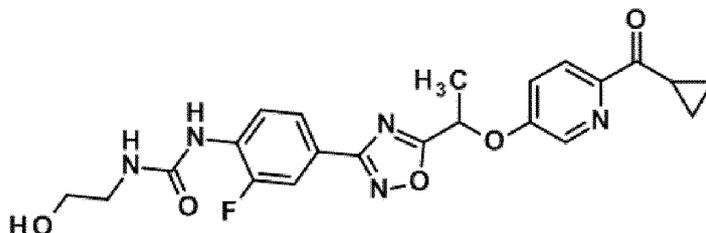
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
27	4-{5-[(1R)-1-[(6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,47 (1H, d, J = 3 Hz), 8,20 (1H, t, J = 8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,56-7,46 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,79 (1H, c, J = 7 Hz), 4,28-4,20 (1H, m), 4,04-3,98 (2H, m), 3,97-3,88 (2H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 2,58 (2H, s a), 1,96 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,19 (2H, m), 1,10-1,05 (2H, m); EM (EN) m/z: 471 [M+H]⁺.</p>
28	N-Ciclopropil-4-{5-[(1R)-1-[(6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzamida		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,46 (1H, d, J = 3 Hz), 8,23 (1H, t, J = 8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,89-6,81 (1H, m), 5,78 (1H, c, J = 7 Hz), 3,46-3,39 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 1,96 (3H, d, J = 7 Hz), 1,23-1,19 (2H, m), 1,10-1,04 (2H, m), 0,94-0,88 (2H, m), 0,68-0,63 (2H, m); EM (EN) m/z: 437 [M+H]⁺.</p>
29	Clorhidrato de 2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-{5-[(1R)-1-[(6-isobutirilpiridin-3-il]oxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida		<p>RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,42 (1H, d, J = 3 Hz), 8,21 (1H, t, J = 8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,94-6,87 (1H, m), 5,54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,37-4,31 (1H, m), 4,07-4,00 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 2,39-2,24 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,18 (6H, d, J = 7 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7 Hz); EM (EN) m/z: 471 [M+H]⁺.</p>

[Tabla 7]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
30	4-[5-[(1R)-1-[[6-(1,1-Difluoro-3-metilbutil)piridin-3-il]oxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluoro-N-(2-hidroxietil)benzamida		<p>RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,42 (1H, d, J = 3 Hz), 8,23 (1H, t, J = 8 Hz), 7,99 (1H, dt, J = 8, 1 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,24-7,16 (1H, m), 5,48 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,88 (2H, t, J = 5 Hz), 3,69 (2H, c, J = 5 Hz), 2,37-2,12 (5H, m), 1,92-1,80 (1H, m), 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 0,94 (6H, d, J = 7 Hz); EM (EN) m/z: 493 [M+H]⁺.</p>
31	4-[5-[(1R)-1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,46 (1H, d, J = 3 Hz), 8,21 (1H, t, J = 8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,92-6,89 (1H, m), 5,55 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,38-4,31 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 3,45-3,39 (1H, m), 2,46 (1H, s a), 2,40-2,23 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,21-1,20 (2H, m), 1,16 (3H, t, J = 7 Hz), 1,08-1,06 (2H, m); EM (BAR) m/z: 469 [M+H]⁺.</p>

(Ejemplos 32, no de acuerdo con la presente invención) 1-{4-[5-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxietil)urea

[Fórmula química 145]



5 Se añadieron trietilamina (75,7 μ l, 0,543 $^{\circ}$ mmol) y trifosgeno (40,3 mg, 0,136 $^{\circ}$ mmol) a una solución en tetrahidrofurano (2,7 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 76 (100 mg, 0,271 $^{\circ}$ mmol) a 0 $^{\circ}$ C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió una solución en tetrahidrofurano (1,0 ml) de 2-aminoetanol (85,6 mg, 1,36 $^{\circ}$ mmol) a la mezcla y después la mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con hexano-diclorometano (2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, rendimiento: 85 %).

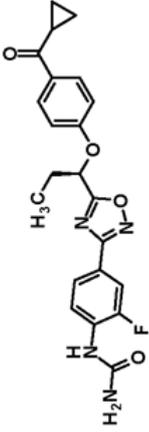
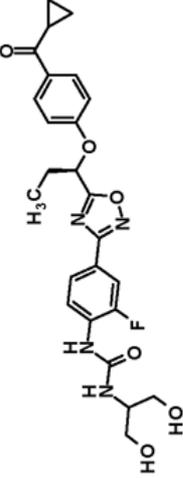
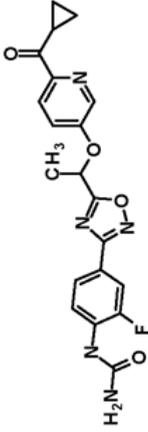
10 RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

15 8,76 (1H, d, J = 3 Hz), 8,57 (1H, d, J = 3 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,75-7,68 (3H, m), 6,93 (1H, t, J = 6 Hz), 6,28 (1H, c, J = 7 Hz), 4,79 (1H, t, J = 5 Hz), 3,46 (2H, c, J = 5 Hz), 3,43-3,38 (1H, m), 3,18 (2H, td, J = 6, 5 Hz), 1,84 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09-0,98 (4H, m).

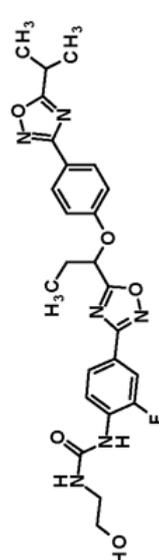
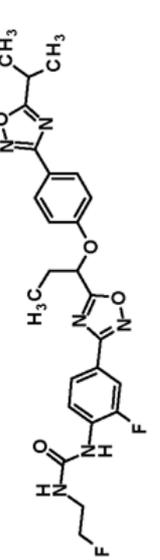
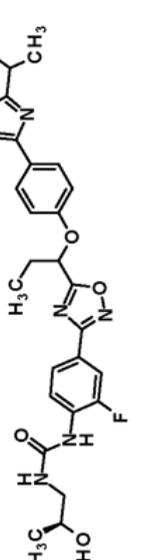
EM (EN) m/z: 456 [M+H] $^+$.

20 Mediante el uso de un compuesto obtenido en un Ejemplo de Referencia o un compuesto obtenido en un Ejemplo, los compuestos de las siguientes tablas (no de acuerdo con la presente invención) se obtuvieron por referencia a los Ejemplos anteriores.

[Tabla 8]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
33	1-[4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil]urea		<p>RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,87-7,83 (1H, m), 7,78 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,82 (1H, d, J = 4 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4,75 (2H, s), 2,63-2,56 (1H, m), 2,35-2,17 (2H, m), 1,21-1,17 (2H, m), 1,13 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,96 (2H, m); EM (EN) m/z: 425 [M+H]⁺.</p>
34	1-[4-(5-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorofenil]-3-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]urea		<p>RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,16 (1H, t, J = 8 Hz), 7,94 (2H, d, J = 9 Hz), 7,80 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 12 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,38-6,30 (1H, m), 5,45 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3,93-3,70 (7H, m), 2,60-2,52 (1H, m), 2,28-2,13 (2H, m), 1,19-1,13 (2H, m), 1,09 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,00-0,94 (2H, m); EM (EN) m/z: 499 [M+H]⁺.</p>
35	1-[4-[5-(1-[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,70 (1H, d, J = 3 Hz), 8,57 (1H, d, J = 3 Hz), 8,40 (1H, t, J = 9 Hz), 7,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,75-7,69 (3H, m), 6,38 (2H, s), 6,28 (1H, c, J = 7 Hz), 3,43-3,38 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 7 Hz), 1,09-0,99 (4H, m); EM (EN) m/z: 412 [M+H]⁺.</p>

[Tabla 9]

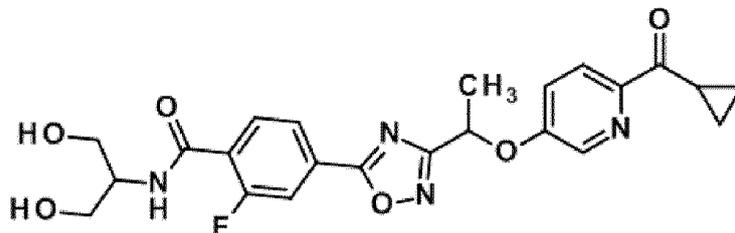
Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
36	1-[2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxazol-3-il)fenil]-3-(2-hidroxietil)urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,28 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 12 Hz), 7,06 (2H, d, J = 7 Hz), 5,47 (1H, t, J = 6 Hz), 5,43-5,34 (1H, m), 3,80 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3,47 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3,25 (1H, dc, J = 7, 7 Hz), 2,47-2,37 (1H, m), 2,34-2,16 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7 Hz). EM (EN) m/z: 511 [M+H]⁺.</p>
37	1-(2-Fluoroetil)-3-[2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 6,78 (1H, s a), 5,47 (1H, t, J = 6 Hz), 5,23 (1H, s a), 4,61 (1H, dd, J = 5, 5 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 5, 4 Hz), 3,65 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3,59 (1H, dt, J = 5, 5 Hz), 3,25 (1, dc, J = 7, 7 Hz), 2,31-2,17 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7 Hz). EM (BAR) m/z: 513 [M+H]⁺.</p>
38	1-[2-Fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-3-[(2S)-2-hidroxipropil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 12 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 5,47 (1H, t, J = 7 Hz), 5,30 (1H, s a), 4,06-3,96 (1H, m), 3,53-3,44 (1H, m), 3,31-3,10 (2H, m), 2,34-2,16 (3H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7 Hz). EM (BAR) m/z: 525 [M+H]⁺.</p>

[Tabla 10]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
39	Carbonato de 2-([2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxil]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]carbamoi]amino)etil metilo		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 6,74-6,68 (1H, m), 5,47 (1H, t, J = 7 Hz), 5,21-5,17 (1H, m), 4,29 (2H, t, J = 5 Hz), 3,82 (3H, s), 3,61 (2H, dt, J = 5,5 Hz), 3,25 (1H, dc, J = 7, 7 Hz), 2,33-2,17 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7 Hz).</p> <p>EM (BAR) m/z: 569 [M+H]⁺.</p>
40	Carbamato de 2-([2-fluoro-4-(5-{1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxil]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]carbamoi]amino)etil etilo		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 12 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 6,80-6,74 (1H, m), 5,47 (1H, t, J = 6 Hz), 5,43-5,37 (1H, m), 4,78-4,70 (1H, m), 4,27-4,18 (2H, m), 3,59-3,51 (2H, m), 3,28-3,16 (3H, m), 2,32-2,15 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,16-1,08 (6H, m).</p> <p>EM (BAR) m/z: 582 [M+H]⁺.</p>
41	1-[2-Fluoro-4-(5-{(1R)-1-[4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxil]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-3-metilurea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,31 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 12, 2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 6,66-6,59 (1H, m), 5,47 (1H, t, J = 7 Hz), 4,80-4,68 (1H, m), 3,25 (1H, dc, J = 7, 7 Hz), 2,90 (3H, s), 2,32-2,18 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 7 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7 Hz).</p> <p>EM (EN) m/z: 481 [M+H]⁺.</p>

(Ejemplo 42, no de acuerdo con la presente invención) 4-[3-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula química 146]



5 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (32,4 mg, 0,211^ommol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (40,5 mg, 0,211^ommol) a una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 94 (70,0 mg, 0,176^ommol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, una solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) de 2-amino-1,3-propanodiol (48,2 mg, 0,528^ommol) se añadió a la mezcla a 0 °C y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 90:10, v/v) para proporcionar el compuesto del título (73,7 mg, rendimiento: 89 %).

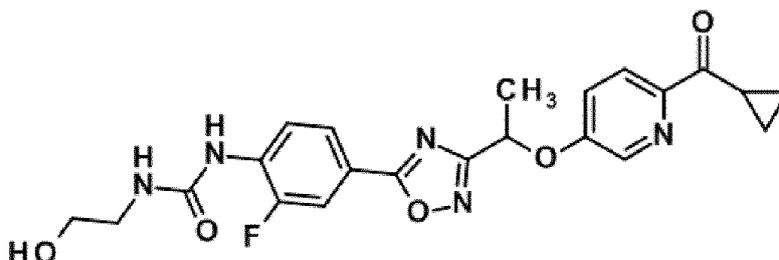
15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8,47 (1H, d, J = 3 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,57-7,46 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5,74 (1H, c, J = 7 Hz), 4,28-4,22 (1H, m), 4,04-3,99 (2H, m), 3,97-3,91 (2H, m), 3,45-3,39 (1H, m), 2,46 (2H, dd, J = 7, 5 Hz), 1,91 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,09-1,03 (2H, m);

20 EM (EN) m/z: 471 [M+H]⁺.

(Ejemplo 43, no de acuerdo con la presente invención) 1-{4-[3-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxi)etilurea

[Fórmula química 147]



25 Se añadieron trietilamina (35,0 µl, 0,251^ommol) y trifosgeno (18,6 mg, 0,0627^ommol) a una solución en tetrahidrofurano (1,0 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 96 (46,2 mg, 0,125^ommol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, una solución en tetrahidrofurano (1,0 ml) de 2-aminoetanol (23,7 mg, 0,376^ommol) se añadió a la mezcla y después la mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida de este modo se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se lavó con un hexano-diclorometano (2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (49,4 mg, rendimiento: 87 %).

30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

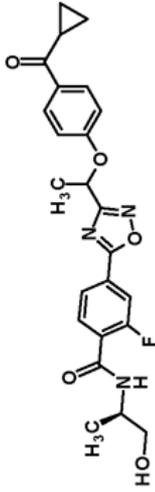
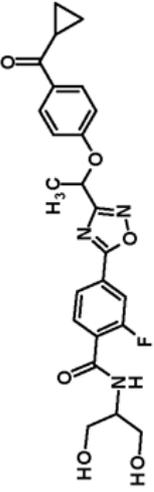
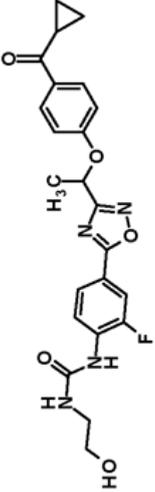
35 8,92 (1H, d, J = 3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 3 Hz), 8,48 (1H, t, J = 8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9 Hz), 7,91-7,85 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 7,01 (1H, t, J = 5 Hz), 6,08 (1H, c, J = 7 Hz), 4,80 (1H, t, J = 5 Hz), 3,6 (2H, td, J = 6, 5 Hz), 3,42-3,37 (1H, m), 3,19 (2H, td, J = 6, 5 Hz), 1,77 (3H, d, J = 7 Hz), 1,07-0,98 (4H, m);

EM (EN) m/z: 456 [M+H]⁺.

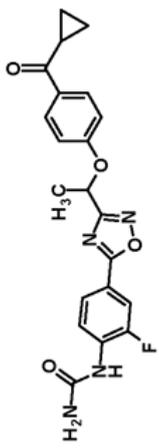
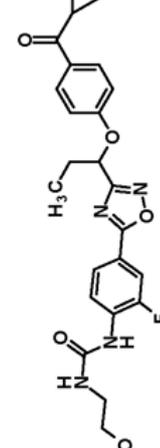
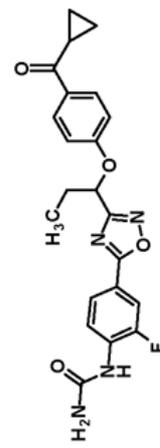
Mediante el uso de un compuesto obtenido en un Ejemplo de Referencia o un compuesto obtenido en un Ejemplo,

los compuestos de las siguientes tablas (no de acuerdo con la presente invención) se obtuvieron por referencia a los Ejemplos anteriores.

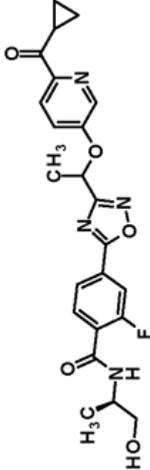
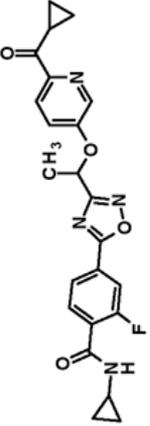
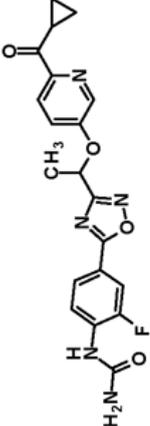
[Tabla 11]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
44	4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil]etil]benzamid		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29-8,23 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 12 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 6,97-6,88 (1H, m), 5,75-5,68 (1H, m), 4,35 (1H, s a), 3,87-3,78 (1H, m), 3,72-3,66 (1H, m), 2,65-2,56 (1H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 1,87 (3H, d, J = 6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,18 (2H, m), 1,03-0,96 (2H, m). EM (EN) m/z: 454 [M+H]⁺.</p>
45	4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamid		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 12 Hz), 7,57-7,49 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 5,78-5,69 (1H, m), 4,25 (1H, s a), 4,06-3,90 (4H, m), 2,65-2,58 (1H, m), 2,50-2,43 (2H, m), 1,87 (3H, d, J = 6 Hz), 1,123-1,18 (2H, m), 1,04-0,96 (2H, m). EM (EN) m/z: 470 [M+H]⁺.</p>
46	1-[4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxi)etil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,39 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 12 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 5,68 (1H, c, J = 7 Hz), 5,60-5,48 (1H, m), 3,85-3,78 (2H, m), 3,51-3,45 (2H, m), 2,65-2,58 (1H, m), 2,48-2,32 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6 Hz), 1,24-1,17 (2H, m), 1,04-0,97 (2H, m). EM (EN) m/z: 455 [M+H]⁺.</p>

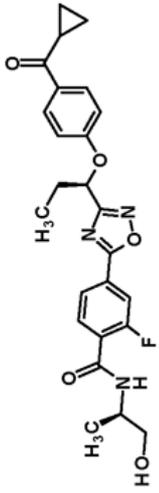
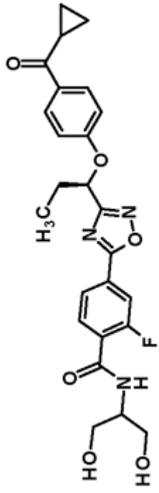
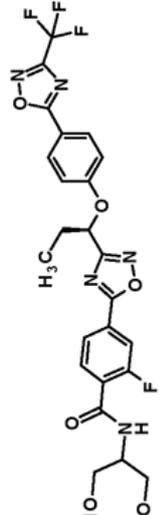
[Tabla 12]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
47	1-[4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorofenil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,41 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 11 Hz), 7,16-7,05 (3H, m), 5,68 (1H, c, J = 7 Hz), 4,90 (2H, s), 2,65-2,58 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,02-0,96 (2H, m). EM (EN) m/z: 411 [M+H]⁺.</p>
48	1-[4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxi)etil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,39 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 5,59-5,49 (1H, m), 5,41 (1H, t, J = 7 Hz), 3,85-3,77 (2H, m), 3,47 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 2,62-2,56 (1H, m), 2,44-2,12 (3H, m), 1,22-1,13 (2H, m), 1,10 (3H, t, J = 7 Hz), 1,04-0,96 (2H, m), EM (EN) m/z: 469 [M+H]⁺,</p>
49	1-[4-(3-{1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluorofenil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,42 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 7,20-7,17 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 5,41 (1H, t, J = 7 Hz), 4,94 (2H, s), 2,64-2,56 (1H, m), 2,32-2,13 (2H, m), 1,22-1,15 (2H, m), 1,09 (3H, t, J = 7 Hz), 1,04-0,96 (2H, m). EM (EN) m/z: 425 [M+H]⁺.</p>

[Tabla 13]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
50	4-[3-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil]etil]benzamida		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,47 (1H, d, J = 3Hz), 8,26 (1H, t, J = 8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,97-6,85 (1H, m), 5,74 (1H, c, J = 6 Hz), 4,39-4,29 (1H, m), 3,85-3,77 (1H, m), 3,73-3,64 (1H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 2,34 (1H, t, J = 6 Hz), 1,90 (3H, d, J = 6 Hz), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,09-1,03 (2H, m); EM (EN) m/z: 455 [M+H]⁺.</p>
51	N-Ciclopropil-4-[3-(1-[[6-(ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorobenzamida		<p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,47 (1H, d, J = 3Hz), 8,28 (1H, t, J = 8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8, 2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,87-6,80 (1H, m), 5,74 (1H, c, J = 7 Hz), 3,45-3,38 (1H, m), 2,99-2,93 (1H, m), 1,90 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22-1,17 (2H, m), 1,08-1,03 (2H, m), 0,94-0,89 (2H, m), 0,69-0,63 (2H, m); EM (EN) m/z: 437 [M+H]⁺.</p>
52	1-[4-[3-(1-[[6-(Ciclopropilcarbonyl)piridin-3-il]oxi]etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fluorofenil]urea		<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,85 (1H, d, J = 3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 3 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 9, 8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9 Hz), 7,90-7,85 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 6,46 (2H, s), 6,09 (1H, c, J = 7 Hz), 3,42-3,37 (1H, m), 1,77 (3H, d, J = 7 Hz), 1,07-0,98 (4H, m); EM (EN) m/z: 412 [M+H]⁺.</p>

[Tabla 14]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN
53	4-(3-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida		<p>RMN-1H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,25 (1H, dd, J = 11, 8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 11 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 6,96-6,88 (1H, m), 5,46 (1H, t, J = 7 Hz), 4,34 (1H, s a), 3,84-3,79 (1H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 2,63-2,56 (1H, m), 2,43-2,22 (3H, m), 1,32 (3H, d, J = 7 Hz), 1,19-1,15 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7 Hz), 0,98-0,95 (2H, m).</p> <p>EM (EN) m/z: 468 [M+H]⁺.</p>
54	4-(3-((1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonyl)fenoxi]propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida		<p>RMN-1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,25 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 11 Hz), 7,57-7,48 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 5,46 (1H, t, J = 7 Hz), 4,25 (1H, s a), 4,05-3,90 (4H, m), 2,64-2,56 (1H, m), 2,51-2,45 (2H, m), 2,34-2,12 (2H, m), 1,20-1,17 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7 Hz), 1,02-0,97 (2H, m).</p> <p>EM (EN) m/z: 484 [M+H]⁺.</p>
55	2-Fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-{3-[(1R)-1-[4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenoxi]propil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}benzamida		<p>RMN-1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,25 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 8,11 (2H, d, J = 9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 12 Hz), 7,56-7,47 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 9 Hz), 5,48 (1H, t, J = 7 Hz), 4,28-4,23 (1H, m), 4,04-3,90 (4H, m), 2,40-2,17 (4H, m), 1,12 (3H, t, J = 7 Hz).</p> <p>EM (EN) m/z: 552 [M+H]⁺.</p>

(Ejemplo de formulación)

Se mezclaron 5 g de cada uno de los compuestos obtenidos en los Ejemplos, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con un mezclador y después la mezcla se comprimió con una máquina de formación de comprimidos. De esta manera, se obtuvieron comprimidos.

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

Cada compuesto se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0,5 % en p/v mediante molienda en un mortero de ágata a una concentración de 1 mg/ml. Se compraron ratones C57/BL6J machos (Charles River Laboratories Japan, Inc.) a las 6 a 8 semanas de edad y después se usaron a las 9 a 13 semanas de edad. Los ratones se mantuvieron en ayunas entre las 17:00 y las 18:00 un día antes del día del ensayo y el ensayo se inició después de 10 16 a 17 horas de ayuno. Se usaron cinco ratones para cada grupo. Después de recoger sangre de la vena de la cola, una suspensión del compuesto se administró por vía oral a una dosificación de 10 mg/kg. La solución de metilcelulosa al 0,5 % en p/v se administró a un grupo de control negativo. Se recogió sangre de la vena de la cola 25 minutos después de la administración del compuesto y después una solución de glucosa al 30 % en p/v se administró por vía oral a un volumen de 10 ml/kg 30 minutos después de la administración del compuesto. Se 15 recogió sangre de la vena de la cola 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa. Cada una de las muestras de sangre se centrifugó para obtener el plasma y el nivel de glucosa en plasma (mg/dl) se midió con un analizador de glucosa (Glucolader-GXT, A&T Corp.). El ABC de la glucosa en plasma (mg/dl · min) en cada ratón se calculó usando los niveles de glucosa en plasma a los 5 minutos antes y 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa. La media aritmética del ABC se calculó para cada grupo y la disminución en porcentaje del ABC de la glucosa en plasma (%) en comparación con el grupo de control negativo se calculó como índice de la 20 eficacia.

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

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

Cada compuesto se suspendió en un vehículo (solución de metilcelulosa al 0,5 % en p/v o de ciclodextrina al 20 % en p/v) a una concentración de 1 a 10 mg/ml para preparar una suspensión. En caso necesario, la suspensión preparada se diluyó con el vehículo descrito anteriormente de forma gradual y se prepararon múltiples dosis de la suspensión. Pueden usarse ratas Zucker obesas macho (Charles River Laboratories Japan, Inc.) o ratas Zucker 25 diabéticas obesas (ZDF, del inglés *Zucker diabetic fatty rat*) (Charles River Laboratories Japan, Inc.) de 10-18 semanas de edad. Dos días antes del ETGo, se midieron la glucosa en plasma, el peso corporal y las concentraciones de insulina en plasma y las ratas se asignaron igualmente a cada grupo (n = 5 a 8) sobre la base de estos parámetros. Las ratas se mantuvieron en ayunas desde aproximadamente las 15:00 un día antes del día del ETGo. El día del ETGo, la suspensión preparada mediante el procedimiento descrito anteriormente se administró por vía oral a las ratas en un volumen de 1 a 5 ml/kg y 30 minutos después de la dosificación, una 30 solución de glucosa al 25 al 50 % en p/v se administró por vía oral a un volumen de 4 a 5 ml/kg. Se recogió sangre de la vena de la cola antes de la administración del compuesto, 5 minutos antes de la administración de la glucosa y 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración de la glucosa. Las muestras de sangre obtenidas se centrifugaron para separar el plasma y el nivel de glucosa en plasma se midió con un analizador de glucosa (Glucolader-GXT, A&T Corp.). El ABC de la glucosa en plasma en cada rata se calculó usando los niveles de glucosa en plasma antes y después de la administración de glucosa. La media aritmética del ABC se calculó en 35 cada grupo y la disminución en porcentaje en el ABC (%) en comparación con el grupo al que se le administró vehículo se calculó como índice de la eficacia.

Las muestras de plasma obtenidas mediante el procedimiento descrito anteriormente se usaron para la medición de la concentración en plasma del compuesto de ensayo. Con el fin de cuantificar la concentración en plasma del 45 compuesto de ensayo, se recogió sangre adicionalmente de 4 a 8 horas y 24 horas después de la administración del compuesto. El plasma se sometió a la retirada de proteínas y se aplicó a un analizador de cromatografía de líquido/masas para cuantificar la concentración en plasma del compuesto de ensayo.

(Ejemplo de Ensayo 3) Evaluación del efecto protector sobre las células β pancreáticas

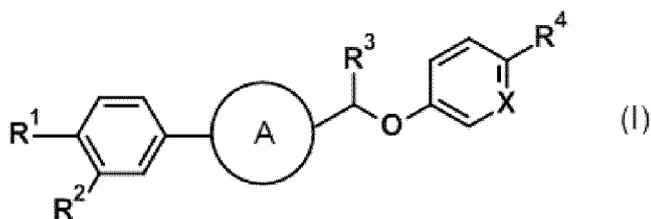
El efecto protector del compuesto de ensayo sobre las células β pancreáticas puede confirmarse con referencia al 50 procedimiento descrito en Junko Ogawa, y col., *Life Sciences*, Vol. 65, n.º 12, págs. 1287-1296 (1999).

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son capaces de 55 tratar y/o prevenir la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, la diabetes gestacional, la hiperglucemia debida a otros factores, la tolerancia alterada a la glucosa, las enfermedades asociadas a la diabetes, las complicaciones de la diabetes y similares, y son por tanto útiles como ingrediente activo de una composición farmacéutica para la protección de las células β pancreáticas o del páncreas.

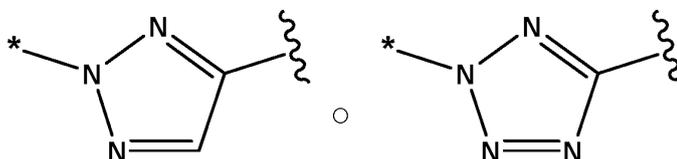
REIVINDICACIONES

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



en la que

5 el anillo A representa



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

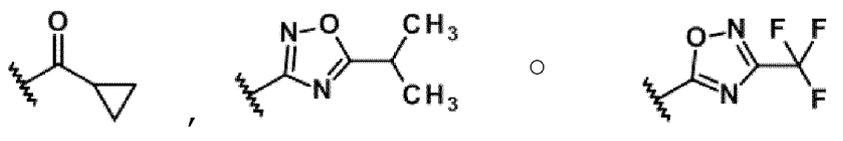
X representa CH o N,

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

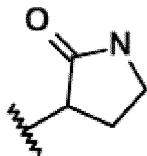
R² representa -F o -H

R³ representa -CH₃ o -C₂H₅

R⁴ representa

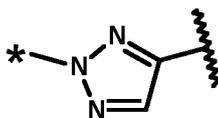


15 y R⁵ representa -H, o representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C6, o



cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 -OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

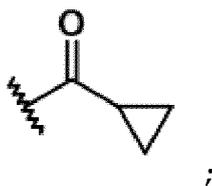
20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es



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

R² representa -F, y

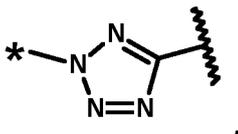
25 R⁴ representa



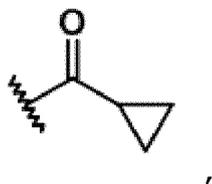
o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es

5



R¹ representa -C(=O)-NH-R⁵,
 R² representa -F,
 R⁴ representa



10

y
 R⁵ representa un grupo hidroxisopropilo o un grupo ciclopropilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 15 1-[4-(4-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil]-3-(2-hidroxi)etil)urea;
 4-{4-[(1R)-1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]-2-fluorobenzamida;
 1-(4-{4-[(1R)-1-[[6-(ciclopropilcarbonil)piridin-3-il]oxi]etil]-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-fluorofenil)-3-(2-hidroxi)etil)urea; y
 4-(5-{1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-2H-tetrazol-2-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 o la obesidad.

25 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en la protección de las células β o del páncreas.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

30 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 o la obesidad.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la protección de las células β o del páncreas.