

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 737**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2014** **PCT/EP2014/055797**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14154612**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2014** **E 14712287 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018** **EP 2978755**

54 Título: **Derivados de piridina novedosos**

30 Prioridad:

26.03.2013 EP 13161176

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2018

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

GAVELLE, OLIVIER;
GRETHER, UWE;
KIMBARA, ATSUSHI;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK;
ROMBACH, DIDIER y
SCHULZ-GASCH, TANJA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 661 737 T3

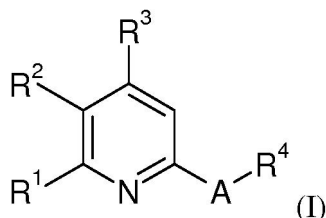
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina novedosos

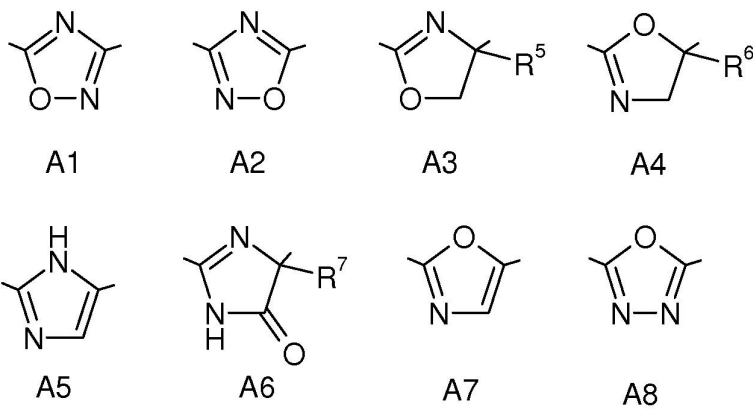
5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a compuestos que son agonistas preferentes del receptor cannabinoide 2.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I)



en la que

A es A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 o A8



R¹ es hidrógeno o halógeno;

R² es halógeno, cicloalquilo, haloazetidino, 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo o alquilsulfonilo;

R³ es -OR⁸, pirrolidinilo, halopirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, morfolinilo, cicloalquilsulfonilo, alcóxiazetidino, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo o 2-oxa-7-azaespiro[3.4]heptilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxicicloalquilo, alquilocicloalquilo, aminocarbonilcicloalquilo, fenilo, fenilalquilo, alquiloxtanilo, azetidino o aminoxtanilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo o alquiloxadiazolilo;

o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo;

R⁶ es alquilo;

R⁷ es alquilo; y

R⁸ es haloalquilo, alcóxialquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halofenilo, oxetanilo, oxetanilalquilo, alquiloxtanilalquilo, tetrahydrofurano, tetrahydrofuranalquilo, alquilsulfonilfenilo, alquilpirrolidinilo, alquilpirrolidinilalquilo, azetidino, morfolinilalquilo, tetrahidropirano, pirrolidinilalquilo, piperidinilo, piperidinilalquilo, alquilpiperidinilalquilo, alquilpiperidinilo, dialquilaminoalquilo, piridinilalquilo, haloxtanilalquilo, dialquiloxtazolilalquilo, alquiloxtazolilalquilo, halopiridinilalquilo o morfolinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula (I) es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de, por ejemplo, dolor,

ateroesclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

El compuesto de fórmula (I) es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana o uveítis.

Los receptores cannabinoides son una clase de receptores de membrana celular que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Actualmente existen dos subtipos conocidos, denominados receptor cannabinoide 1 (CB1) y receptor cannabinoide 2 (CB2). El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (es decir, complejo amigdalino, cerebelo, hipocampo) y en menor cantidad en la periferia. El CB2, que está codificado por el gen CNR2, se expresa mayoritariamente de forma periférica, en células del sistema inmunitario, tales como macrófagos y linfocitos T (Ashton, J. C. *et al.* *Curr Neuropharmacol* 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., *et al.* *Curr Pharm Des* 2008, 14(23), 2370-42), y en el aparato digestivo (Wright, K. L. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). El receptor CB2 también se distribuye ampliamente en el cerebro, donde se encuentra principalmente en la microglía y no en las neuronas (Cabral, G. A. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2): 240-51).

El interés por los agonistas del receptor CB2 ha aumentado constantemente durante la última década (actualmente 30-40 solicitudes de patente/año) debido al hecho de que varios de los compuestos anteriores han demostrado que tienen efectos beneficiosos en modelos preclínicos para una serie de enfermedades humanas, incluyendo dolor crónico (Beltramo, M. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9(1), 11-25), aterosclerosis (Mach, F. *et al.* *J Neuroendocrinol* 2008, 20 Suppl 1, 53-7), regulación de la masa ósea (Bab, I. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 182-8), neuroinflamación (Cabral, G. A. *et al.* *J Leukoc Biol* 2005, 78(6), 1192-7), lesión por isquemia/reperfusión (Pacher, P. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62), fibrosis sistémica (Akhmetshina, A. *et al.* *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. *et al.* *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6), fibrosis hepática (Julien, B. *et al.* *Gastroenterology* 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. *et al.* *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324(2), 475-83).

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) es la principal causa de daño tisular que se produce en afecciones tales como apoplejía, infarto de miocardio, circulación extracorpórea y otras intervenciones vasculares, y trasplante de órganos, así como un mecanismo importante de daño orgánico específico que complica el desarrollo del choque circulatorio de diversas etiologías. Todas estas afecciones se caracterizan por una interrupción del riego sanguíneo normal que da como resultado una oxigenación tisular insuficiente. La reoxigenación, por ejemplo, la reperfusión, es el tratamiento definitivo para restablecer la oxigenación tisular normal. Sin embargo, la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre crea una afección en la que el restablecimiento de la circulación da como resultado un daño tisular adicional. El daño de la lesión por reperfusión se debe en parte a la respuesta inflamatoria de los tejidos dañados. Los leucocitos, llevados al área por la sangre recién regresada, liberan una serie de factores inflamatorios tales como interleucinas, así como radicales libres en respuesta al daño tisular. El torrente sanguíneo restablecido reintroduce oxígeno en las células que daña las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática.

El preacondicionamiento isquémico remoto (RIPC) representa una estrategia para aprovechar las capacidades de protección endógena del cuerpo frente a la lesión causada por isquemia y reperfusión. Describe el intrigante fenómeno en el que la reperfusión e isquemia transitoria no mortal de un órgano o tejido confiere resistencia a un episodio posterior de lesión por isquemia/reperfusión "mortal" en un órgano o tejido remoto. El mecanismo real a través del que la reperfusión e isquemia transitoria de un órgano o tejido confiere protección se desconoce actualmente, aunque se han propuesto varias hipótesis.

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradisinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, angiotensina I o algún otro factor humoral aún no identificado) generada en el órgano o tejido remoto se incorpora al torrente circulatorio y activa su receptor respectivo en el tejido diana y, de este modo, recluta las diversas rutas intracelulares de cardioprotección implicadas en el preacondicionamiento isquémico.

Los datos recientes indican que los endocannabinoides y sus receptores, en particular CB2, podrían estar implicados en el preacondicionamiento y contribuir a prevenir la lesión por reperfusión mediante regulación por disminución de la respuesta inflamatoria (Pacher, P. *et al.* *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Específicamente, los estudios recientes que usan agonistas de fuentes de CB2 demostraron la eficacia de este concepto para reducir la lesión I/R en el corazón (Defer, N. *et al.* *Faseb J* 2009, 23(7), 2120-30), el cerebro (Zhang, M. *et al.* *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), el hígado (Batkai, S. *et al.* *Faseb J* 2007, 21(8), 1788-800) y el riñón (Feizi, A. *et al.* *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

Asimismo, en los últimos años, un creciente conjunto de literatura indica que CB2 también puede ser de interés en

un contexto subcrónico y crónico. La regulación por incremento específica de CB1 y CB2 ha demostrado estar asociada en modelos animales de enfermedades crónicas asociadas con fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. *et al.* Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. *et al.* Liver Int 2009, 29(5), 678-85) con una expresión relevante de CB2 en los miofibroblastos, las células responsables de la evolución de la fibrosis.

De hecho, la activación del receptor CB2 por un agonista de CB2 selectivo ha demostrado que ejerce un efecto antifibrótico en la esclerodermia difusa (Garcia-Gonzalez, E. *et al.* Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6) y el receptor CB2 ha surgido como una diana crítica en la fibrosis dérmica experimental (Akhmetshina, A. *et al.* Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36) y en fisiopatología hepática, incluyendo fibrogénesis asociada con enfermedades hepáticas crónicas (Lotersztajn, S. *et al.* Gastroenterol Clin Biol 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. *et al.* Expert Opin Ther Targets 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. *et al.* Br J Pharmacol 2008, 153(2), 286-9).

Se puede encontrar información de referencia adicional en los documentos WO 2009/051705, US 2012/316147 y WO 03/082191.

Los compuestos de la invención se unen a y modulan el receptor CB2 y tienen actividad del receptor CB1 más baja.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con de 1 a 8 átomos de carbono, particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y cadena ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros, particularmente metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, más particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo e isopentilo. Los ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y *terc*-butilo, en particular metilo, etilo y *terc*-butilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo de cicloalquilo con de 3 a 8 átomos de carbono y particularmente un anillo de cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos particulares de "cicloalquilo" son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en particular ciclopropilo y ciclohexilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil-O- en el que el término "alquil" tiene la significación previamente dada, tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Los "alcoxi" particulares son metoxi, etoxi y butoxi y, en particular, metoxi y butoxi.

El término "oxi", solo o en combinación, significa el grupo -O-.

Los términos "halógeno" o "halo", solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y particularmente flúor, cloro o bromo, más particularmente flúor y cloro. El término "halo", en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, particularmente sustituido con de uno a cinco halógenos, particularmente de uno a cuatro halógenos, es decir, uno, dos, tres o cuatro halógenos. Un "halógeno" particular es flúor.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, indica un grupo alquilo sustituido con al menos un halógeno, particularmente sustituido con de uno a cinco halógenos, particularmente de uno a tres halógenos. Un "haloalquilo" particular es trifluorometilo.

El término "haloalcoxi", solo o en combinación, indica un grupo alcoxi sustituido con al menos un halógeno, particularmente sustituido con de uno a cinco halógenos, particularmente de uno a tres halógenos. Los "haloalcoxi" particulares son trifluoroetoxi y trifluoropropoxi, en particular trifluoroetoxi.

Un "halofenilo" particular es fluorofenilo. Un haloazetidino particular es difluoroazetidino, en particular 3,3-difluoroazetidino-1-ilo. Un halopirrolidino particular es difluoropirrolidino, en particular 3,3-difluoropirrolidino-1-ilo o tetrafluoropirrolidino, en particular 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidino-1-ilo. Un halooxetano particular es fluorooxetano.

Los términos "hidroxilo" e "hidroxi", solos o en combinación, significan el grupo -OH.

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término "amino", solo o en combinación, significa el grupo amino primario (-NH₂), el grupo amino secundario (-NH-) o el grupo amino terciario (-N-).

El término "sulfonilo", solo o en combinación, significa el grupo -S(O)₂-.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales

se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, particularmente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales se pueden preparar a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de iones dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferentes de compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" quiere decir que el compuesto de fórmula general (I) se puede derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloioximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable del compuesto de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que pueda producir el compuesto original de fórmula general (I) *in vivo*, está dentro del alcance de esta descripción.

Si uno de los materiales de partida o compuestos de fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.^a Ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar descritos en la literatura. Los ejemplos de grupos protectores son *tert*-butoxicarbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetil (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsililetil (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede estar presente en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

El término "átomo de carbono asimétrico" quiere decir un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con el convenio de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

La invención se refiere en particular a:

Un compuesto de fórmula (I), en la que A es A1 o A2;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es hidrógeno o cloro;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es hidrógeno;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es cicloalquilo, bis-haloazetidínilo o alquilsulfonilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es cicloalquilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R² es ciclopropilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es -OR⁸ o pirrolidinilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R³ es -OR⁸;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ es alquilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ es butilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ es hidrógeno, etilo o metiloxadiazolilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclohexilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ es metilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁷ es metilo o isopropilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁸ es haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halofenilo, oxetanilo, oxetanilalquilo, alquioxetanilalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilalquilo, alquilsulfonilfenilo, alquilpirrolidinilo, alquilpirrolidinilalquilo, azetidino, morfolinilalquilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilalquilo, piperidinilo, piperidinilalquilo, alquilpiperidinilalquilo, alquilpiperidinilo, dialquilaminoalquilo, piridinilalquilo, halooxetanilalquilo, dialquiloxazolilalquilo o alquiloxazolilalquilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁸ es haloalquilo, alcoxialquilo, halofenilo, alquilsulfonilo, sulfonilfenilo, alquilpirrolidinilo, alcoxialquilpirrolidinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptanilo, alquioxetanilalquilo, oxetanilalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilalquilo, tetrahidropiranilo o alquiloxadiazolilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁸ es haloalquilo, alcoxialquilo, halofenilo, alquioxetanilalquilo, oxetanilalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilalquilo o tetrahidropiranilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁸ es trifluorometilo, etoxietilo, metoxibutilo, fluorofenilo, oxetanilmetilo, metiloxetanilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilmetilo o tetrahidropiranilo;

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁸ es haloalquilo, alcoxialquilo, halofenilo, alquioxetanilalquilo, oxetanilalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilalquilo, tetrahidropiranilo, halopiridinilalquilo o morfolinilo; y

Un compuesto de fórmula (I) en la que R⁸ es trifluorometilo, etoxietilo, metoxibutilo, fluorofenilo, oxetanilmetilo, metiloxetanilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidropiranilo, difluoroetilo, fluoropiridinilmetilo o morfolinilo.

Los R⁴ particulares son metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopentilo, metilciclopropilo, aminocarbonilciclopropilo, hidroximetilo, hidroxipropilo, hidroxiciclopropilo, metoximetilo, fenilo, fenilmetilo, metiloxetanilo, azetidino, metiloxetanilo o aminooxetanilo.

En la definición de R⁴, *terc*-butilo es un butilo particular.

La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol;

3-ciclopropil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

3-ciclopentil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

3-bencil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

3-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

3-ciclopropil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;

5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol;

3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-etil-1,2,4-oxadiazol;

3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol;

3-ciclopropil-5-[5-(3,3-difluoroazetidino-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-[5-(3,3-difluoroazetidino-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;

3-*terc*-butil-5-[5-(3,3-difluoroazetidino-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

- [3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol;
- 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
- 5 (4S)-4-*terc*-butil-2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol;
- 2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol;
- 10 2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-1-eno;
- 1-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol;
- 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol;
- 15 1-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- 2-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-ol;
- 20 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol;
- 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(azetidin-3-il)-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 25 2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-1-eno;
- 30 5-*terc*-butil-3-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 35 3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[6-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano;
- 3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol;
- 40 1-[3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol;
- 3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 45 3-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5,5-dimetil-4H-1,3-oxazol;
- 50 5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilpiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 55 3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol;
- 60 3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 65 3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol;

- 3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5 3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(4-fluorofenil)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 10 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 15 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 20 3-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-amina;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 25 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-(5-*tert*-butil-1H-imidazol-2-il)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina;
- 30 5-*tert*-butil-2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,3-oxazol;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-4-propan-2-il-1H-imidazol-5-ona;
- 5-*tert*-butil-3-[5-metilsulfonil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 35 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-etil-4-metil-1H-imidazol-5-ona;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-4-(2-metilpropil)-1H-imidazol-5-ona;
- 40 2-[5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-4-propan-2-il-1H-imidazol-5-ona;
- 5-*tert*-butil-3-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 45 3-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol;
- 5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]pirrolidin-3-ol;
- 50 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(4-metilsulfonilfenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 7-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]-2-oxa-7-azaespiro[3.4]octano;
- 55 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 4-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]morfolina;
- 60 5-*tert*-butil-3-(5-ciclopropil-4-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-(5-ciclopropil-4-ciclopropilsulfonilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 65 6-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;

- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metoxibutan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[2-[(2-metilpropan-2-il)oxi]etoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxi]propan-2-iloxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metoxipropan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metoxibutoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-etilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-propan-2-ilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-piperidin-1-iletoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-piperidin-1-ilpropan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metilpiperidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-etilpiperidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-[2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oxi-N,N-dietilpropan-1-amina;
- 3-[[2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oximetil]morfolina;
- 4-[2-[2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oxietil]morfolina;
- 5-*terc*-butil-3-(5-ciclopropil-4-piperidin-3-iloxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(3-fluorooxetan-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metilsulfonilfenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-[2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-5H-1,3-oxazol-4-il]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-(6-cloro-5-ciclopropil-4-(4-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 2-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[6-cloro-5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol; y

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metoxibutoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol; y

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

La invención se refiere adicionalmente en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

2-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol;

3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol; y

3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol.

La invención se refiere adicionalmente en particular a un compuesto de fórmula (I) seleccionado de

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol; y

3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

La síntesis del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, se puede lograr de acuerdo con los siguientes esquemas.

A menos que se especifique de otro modo, R² a R⁸ y A tienen el significado como se define anteriormente en los siguientes esquemas. En los esquemas 1 a 15, R¹ es hidrógeno; en el esquema 16, R¹ es halógeno.

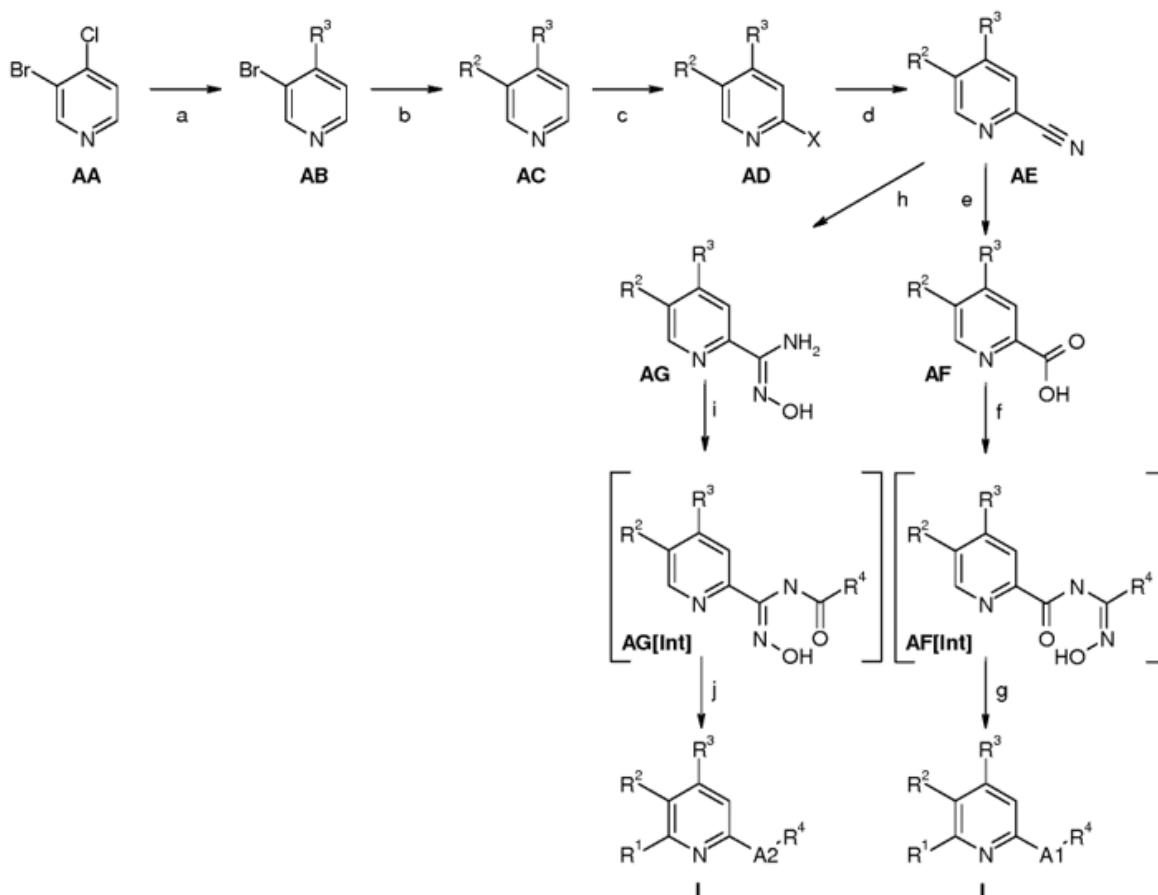
Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 1, se puede usar el compuesto **AA** como material de partida. **AA** está o bien disponible comercialmente, descrito en la literatura o bien se puede sintetizar por un experto en la técnica.

Se puede preparar el compuesto **AB** a partir de **AA** mediante reacción con un alcohol sustituido adecuadamente como se describe en las reivindicaciones, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente (etapa a).

Se puede preparar la conversión del compuesto **AB** al compuesto **AC** mediante acoplamiento de una especie de metal-cicloalquilo sustituida adecuadamente (por ejemplo, un trifluoroborato [BF₃]⁻K⁺, un ácido borónico B(OH)₂ o un éster pinacólico de ácido borónico) (etapa b), por ejemplo, una sal de potasio de organotrifluoroborato en presencia

de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II)/butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, o un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más particularmente mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetoxietano.

Esquema 1



Se puede halogenar **AC** selectivamente en la posición 2 para dar **AD**, por ejemplo, mediante tratamiento de N,N-dimetiletanolamina con butil-litio sobre **AC** seguido de adición de una fuente de bromo, por ejemplo, 1,2-dibromotetracloroetano (etapa c).

Se puede preparar el compuesto **AE** a partir de **AD** mediante adición de una fuente de cianuro, por ejemplo, cianuro de cinc o cianuro de cobre en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y dppf, en un disolvente tal como DMF o dioxano y someterse a reflujo hasta la temperatura del punto de ebullición del disolvente (etapa d).

La hidrólisis del compuesto **AE** da lugar al ácido picolínico **AF** y se puede realizar en condiciones ácidas o básicas conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, con una solución acuosa de ácido clorhídrico a 100 °C (etapa e).

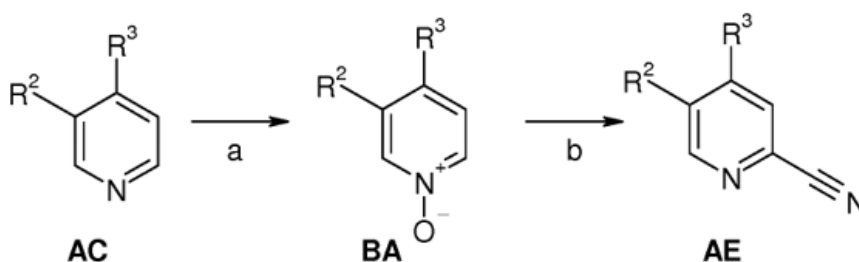
Se pueden preparar los compuestos de fórmula **I** con A1 a partir de compuestos de fórmula **AF** mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, dando lugar la hidroxamida sustituida adecuadamente disponible comercialmente al intermedio **AF[Int]** (etapa f), seguido de calentamiento para producir la ciclación al anillo de oxadiazol en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF (etapa g).

Se puede convertir el compuesto **AE** a **AG** mediante tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina (etapa h).

Se puede realizar la ciclación al compuesto **I** con A2 mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con el ácido carboxílico disponible comercialmente sustituido adecuadamente para dar el intermedio **AG[Int]** (etapa i), seguido de calentamiento para producir la ciclación al anillo de oxadiazol en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF (etapa j).

De forma alternativa, siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 2, se puede preparar el compuesto **BA** a partir de **AC** mediante oxidación con un reactivo oxidante adecuado en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente (etapa a).

Esquema 2

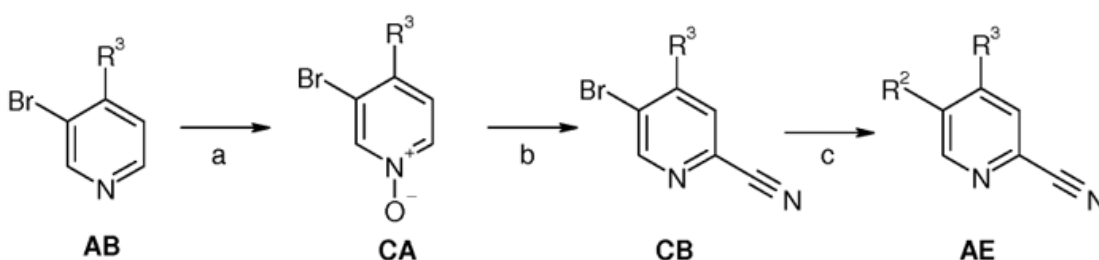


A continuación, se puede preparar el compuesto **AE** a partir de **BA** mediante un procedimiento de cianación conocido por un experto en la técnica, tal como el tratamiento con trimetilsilanocarbonitrilo seguido de la adición de cloruro de dimetilcarbámico en un disolvente tal como DCM.

Se puede desarrollar adicionalmente el compuesto **AE** a los compuestos **I** con A1 o A2, como se describe en el esquema 1, etapa e y f o g y h.

De forma alternativa, de acuerdo con el esquema 3, especialmente cuando R^2 era un sustituyente sensible a la oxidación tal como los grupos con nitrógeno, se puede preparar el compuesto **CA** a partir de **AB** mediante oxidación con un reactivo oxidante adecuado en condiciones conocidas por un experto en la técnica (etapa a), por ejemplo, mediante tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

Esquema 3



A continuación, se puede preparar el compuesto **CB** a partir de **CA** mediante un procedimiento de cianación conocido por un experto en la técnica, tal como el tratamiento con trimetilsilanocarbonitrilo seguido de la adición de cloruro de dimetilcarbámico en un disolvente tal como DCM (etapa b).

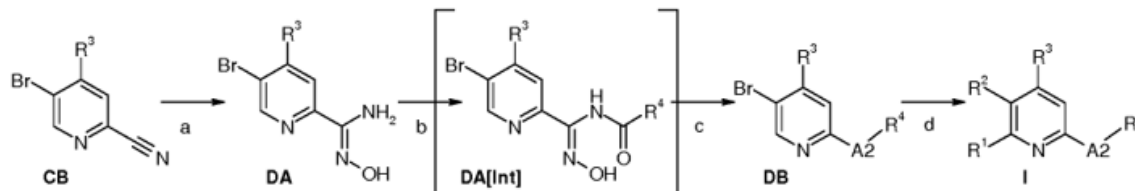
Se puede obtener el compuesto **AE** a partir del compuesto **CB** mediante sustitución con una amina o una sal de amina tal como clorhidrato de difluoroazetidina, usando las condiciones de reacción de Buchwald conocidas por un experto en la técnica (etapa c), tal como Cs_2CO_3 , acetato de paladio y BINAP en un disolvente tal como tolueno a reflujo.

Se puede desarrollar adicionalmente el compuesto **AE** a los compuestos **I** con A1 o A2, como se describe en el esquema 1, etapa e y f o g y h.

De forma alternativa, siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 4, se puede preparar el compuesto **DA** a partir de **CB** mediante tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina

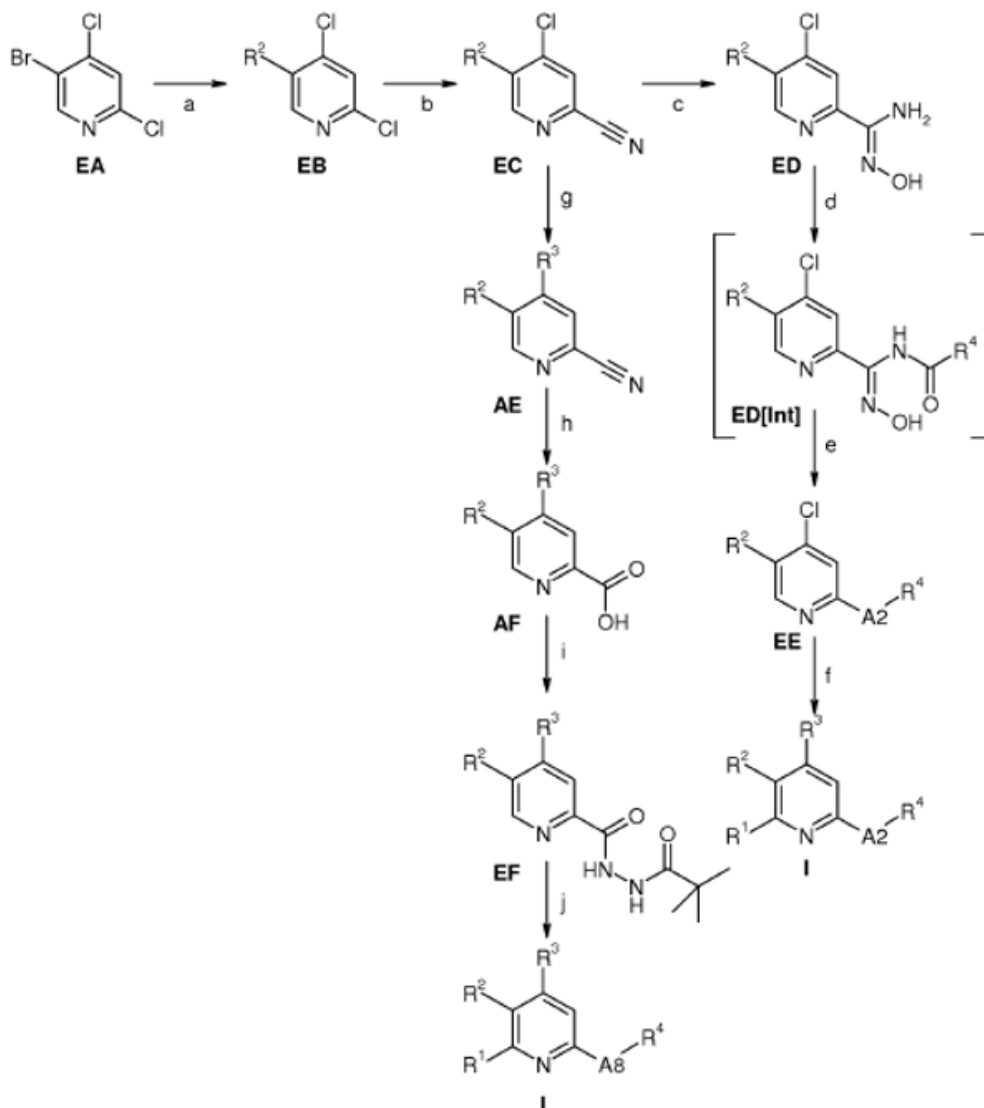
en un disolvente tal como DCM (etapa a).

Esquema 4



- 5 Se puede realizar la ciclación del compuesto **DA** al compuesto **DB** con heterociclo de tipo A2 mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con el ácido carboxílico disponible comercialmente sustituido adecuadamente para dar el intermedio **DA[Int]** (etapa b), seguido de calentamiento para producir la ciclación al anillo de oxadiazol en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF (etapa c).
- 10 Se puede obtener el compuesto **I** a partir del compuesto **DB** mediante sustitución con una amina o una sal de amina tal como clorhidrato de difluoroazetidina, usando las condiciones de reacción de Buchwald conocidas por un experto en la técnica (etapa d), tal como Cs₂CO₃, acetato de paladio y BINAP en un disolvente tal como tolueno a reflujo.
- 15 Se puede desarrollar adicionalmente el compuesto **AE** a los compuestos **I** con heterociclo de tipo A2 mediante acoplamiento de R² donde o bien R² es una cadena de alquilo usando un procedimiento similar como se describe en el esquema 1, etapa b; o bien R² es una amina o la sal correspondiente usando las condiciones de reacción de Buchwald como se describe en el esquema 3, etapa c.
- 20 Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 5, se puede usar el compuesto **EA** como material de partida. **EA** o bien está disponible comercialmente, descrito en la literatura o bien se puede sintetizar por un experto en la técnica.
- 25 Se puede obtener el compuesto **EB** a partir del compuesto **EA** (etapa a) mediante acoplamiento con una cadena de alquilo usando un procedimiento similar como se describe en el esquema 1, etapa b,
- 30 Se puede preparar el compuesto **EC** a partir de **EB** mediante procedimientos de reacción de cianación, por ejemplo, cianuro de cinc o cianuro de cobre en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y dppf, en un disolvente tal como DMF o dioxano y someterse a reflujo hasta la temperatura del punto de ebullición del disolvente (etapa b).
- 35 Se puede convertir el compuesto **EC** a **ED** mediante tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como DCM (etapa c).
- Se puede realizar la ciclación del compuesto **ED** al compuesto **EE** con heterociclo de tipo A2 mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con el ácido carboxílico disponible comercialmente sustituido adecuadamente para dar el intermedio **ED[Int]** (etapa d), seguido de calentamiento para producir la ciclación al anillo de oxadiazol en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF (etapa e).

Esquema 5



Se puede obtener el compuesto **I** a partir del compuesto **EE** (etapa f) mediante reacción con un alcohol sustituido adecuadamente como se describe en las reivindicaciones, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente; o mediante reacción con una amina sustituida adecuadamente usando una base tal como Cs₂CO₃ en un disolvente de alto punto de ebullición tal como etilenglicol o de forma alternativa, usando las condiciones de reacción de Buchwald conocidas por un experto en la técnica, tal como Cs₂CO₃, acetato de paladio y BINAP en un disolvente tal como tolueno a reflujo.

Se puede preparar el compuesto **AE** a partir del compuesto **EC** (etapa g) mediante reacción con un alcohol sustituido adecuadamente como se describe en las reivindicaciones, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

La hidrólisis del compuesto **AE** da lugar al ácido picolínico **AF** y se puede realizar en condiciones ácidas o básicas conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, con una solución acuosa de ácido clorhídrico a 100 °C (etapa h).

Se pueden preparar los compuestos de fórmula **EF** a partir de los compuestos de fórmula **AF** mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con la hidracida sustituida adecuadamente disponible comercialmente en un disolvente apropiado (etapa i).

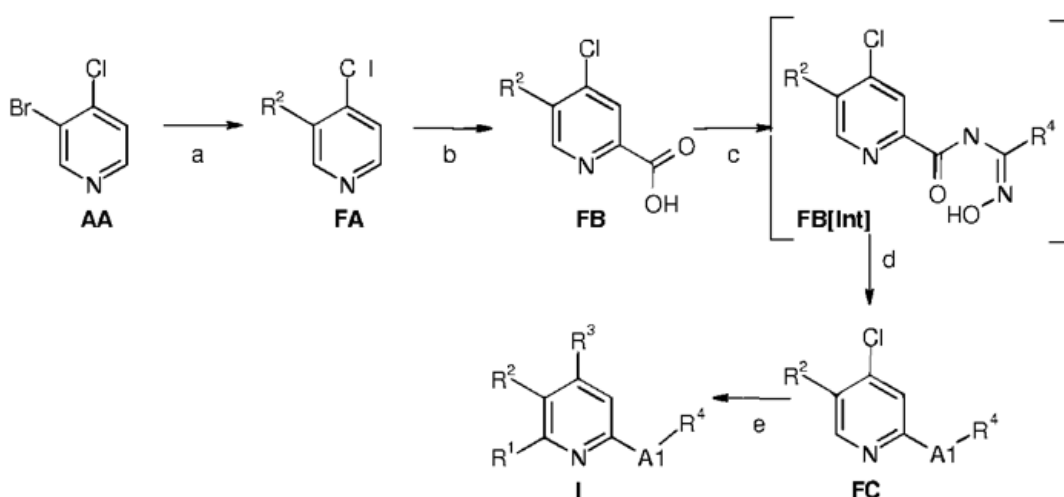
Se puede realizar la ciclación del compuesto **EF** al compuesto **I** con heterociclo de tipo A8 mediante procedimientos de deshidratación (etapa j) conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, el tratamiento del compuesto **EF** mediante una mezcla de reacción de anhídrido trifluorometanosulfónico y óxido de trietilfosfina en un disolvente tal como DCM.

Seguendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 6 (etapa a), se puede obtener el compuesto **FA** a partir del compuesto **AA** mediante acoplamiento de R^2 donde R^2 es una cadena de alquilo usando un procedimiento similar como se describe en el esquema 1, etapa b.

Se puede carbonilar selectivamente el compuesto **FA** en la posición 2 para dar **FB** mediante un procedimiento conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento de N,N-dimetiletanolamina con butil-litio sobre **AC** seguido de la adición de una fuente de dióxido de carbono, por ejemplo, hielo seco (etapa b).

Se puede preparar el compuesto **FC** (con A1) a partir del compuesto **FB** mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con la hidroxiamidina sustituida adecuadamente disponible comercialmente dando el intermedio **FB[Int]** (etapa c), seguido de calentamiento para producir la ciclación al anillo de oxadiazol en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF (etapa d).

Esquema 6

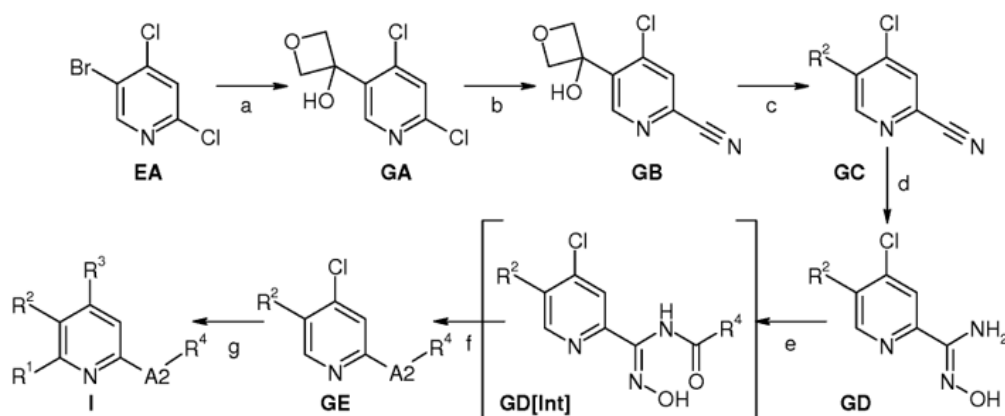


Se puede preparar el compuesto **I** (con A1) a partir del compuesto **FC** mediante reacción con un alcohol sustituido adecuadamente como se describe en las reivindicaciones, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente (etapa e).

Seguendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 7 (etapa a), se puede obtener el compuesto **GA** a partir del compuesto **EA** mediante acoplamiento con oxetan-3-ona usando el procedimiento de reacción de Grignard conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, complejo cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en un disolvente tal como THF.

Se puede preparar el compuesto **GB** a partir de **GA** mediante procedimientos de reacción de cianación, por ejemplo, cianuro de cinc o cianuro de cobre en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y dppf, en un disolvente tal como DMF o dioxano y someterse a reflujo hasta la temperatura del punto de ebullición del disolvente (etapa b).

Esquema 7



Se puede preparar el compuesto **GC** a partir de **GB** mediante conversión del hidroxilo a flúor usando reactivos de fluoración, tales como DAST (etapa c).

5

Se puede convertir el compuesto **GC** a **GD** mediante tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como DCM (etapa d).

10

Se puede realizar la ciclación del compuesto **GD** al compuesto **GE** con heterociclo de tipo A2 mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, dando el ácido carboxílico disponible comercialmente sustituido adecuadamente dando el intermedio **GD[Int]** (etapa e), seguido de calentamiento para producir la ciclación al anillo de oxadiazol en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF (etapa f).

15

Se puede obtener el compuesto **I** (con A2) a partir del compuesto **GE** (etapa g) mediante reacción con un alcohol sustituido adecuadamente como se describe en las reivindicaciones, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, con o sin un disolvente inerte, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

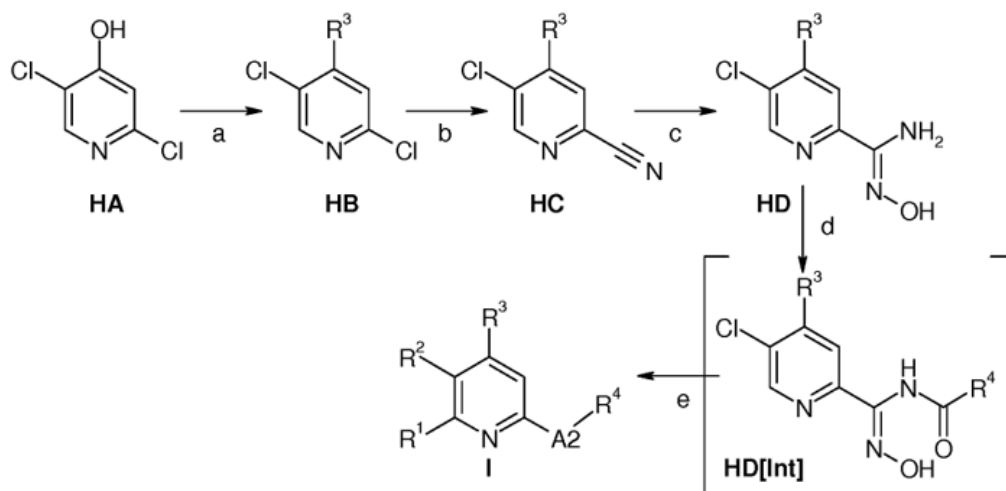
20

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 8, se puede usar el compuesto **HA** como material de partida. **HA** o bien está disponible comercialmente, descrito en la literatura o bien se puede sintetizar por un experto en la técnica.

25

Se puede preparar el compuesto **HB** a partir de **HA** mediante reacción con una cadena de alquilo sustituida adecuadamente con un grupo saliente, por ejemplo, halógeno o triflato, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente, por ejemplo, dimetilformamida, a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente (etapa a).

Esquema 8



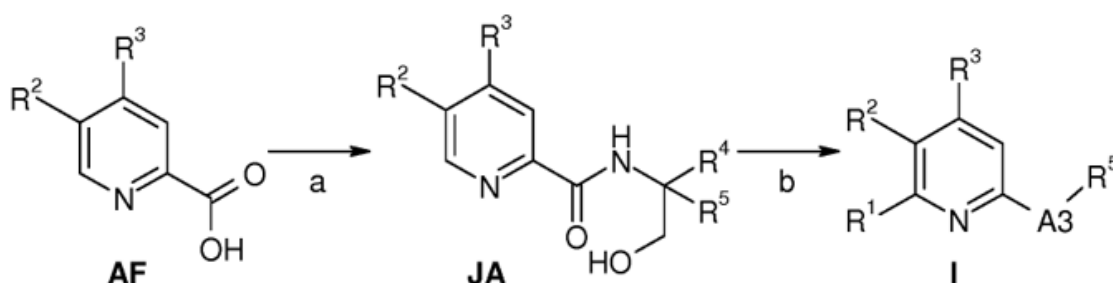
Se puede preparar el compuesto **HC** a partir de **HB** mediante procedimientos de reacción de cianación conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, cianuro de cinc o cianuro de cobre en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y dppf, en un disolvente tal como DMF o dioxano y someterse a reflujo hasta la temperatura del punto de ebullición del disolvente (etapa b).

Se puede convertir el compuesto **HC** a **HD** mediante tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como DCM (etapa c).

Se puede realizar la ciclación del compuesto **HD** al compuesto **I**, con heterociclo de tipo A2 y R²= cloro, mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con el ácido carboxílico disponible comercialmente sustituido adecuadamente para dar el intermedio **HD[Int]** (etapa d), seguido de calentamiento para producir la ciclación al anillo de oxadiazol en un disolvente de alto punto de ebullición tal como DMF (etapa e).

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 9, se puede obtener el compuesto **JA** a partir del compuesto **AF** mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con la amina sustituida adecuadamente disponible comercialmente en un disolvente apropiado tal como DCM (etapa a).

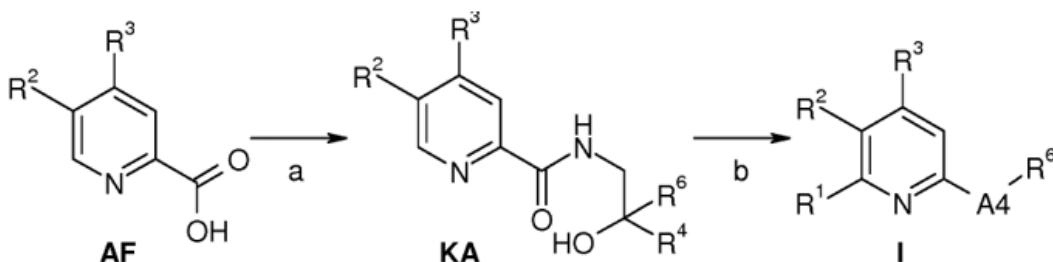
Esquema 9



Se puede realizar la ciclación del compuesto **JA** al compuesto **I** con heterociclo de tipo A3 mediante procedimientos de deshidratación (etapa b) conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, usando un reactivo de deshidratación suave tal como el reactivo de Burgess en un disolvente tal como THF.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 10 (etapa a), se puede obtener el compuesto **KA** a partir del compuesto **AF** mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con la amina sustituida adecuadamente disponible comercialmente en un disolvente apropiado tal como DCM (etapa a).

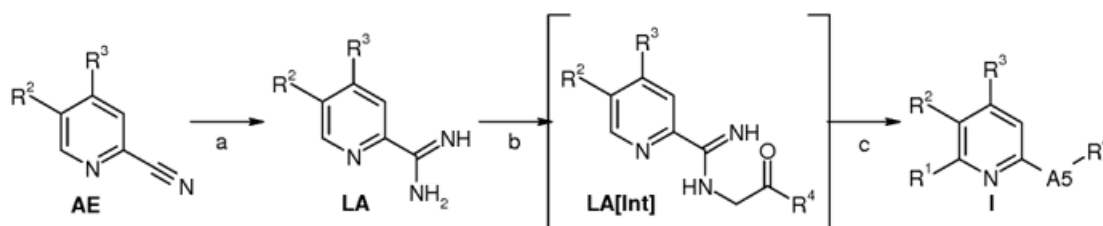
Esquema 10



Se puede realizar la formación del compuesto **KA** al compuesto **I** con heterociclo de tipo A4 mediante procedimientos de condensación conocidos por un experto en la técnica, tal como el uso de ácido metanosulfónico, en un disolvente tal como DCM (etapa b).

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 11 (etapa a), se puede obtener el compuesto **LA** a partir del compuesto **AE** mediante procedimientos de formación de amidina conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, tratamiento mediante una mezcla de reacción de trimetilaluminio sobre cloruro de amonio en un disolvente tal como tolueno.

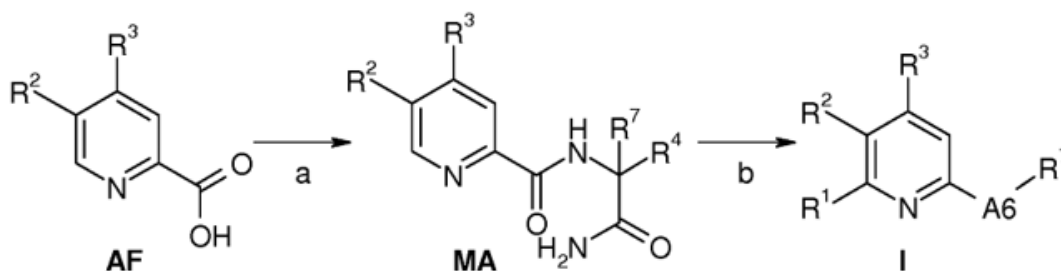
Esquema 11



Se puede realizar la conversión del compuesto **LA** al compuesto **I** con heterociclo de tipo A5 mediante un procedimiento de acoplamiento con una alfa-halogenocetona sustituida adecuadamente conocida por un experto en la técnica, por ejemplo, uso de una base tal como DBU en un disolvente tal como etanol dando el intermedio **LA[Int]** (etapa b), y calentar para producir la ciclación (etapa c).

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 12, se puede obtener el compuesto **MA** a partir del compuesto **AF** (etapa a) mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con la amina sustituida adecuadamente, en un disolvente apropiado tal como THF (etapa a).

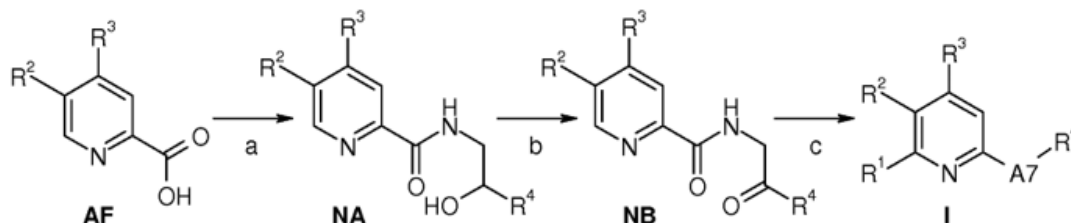
Esquema 12



Se puede realizar la conversión del compuesto **MA** al compuesto **I** con heterociclo de tipo A6 (etapa b) mediante ciclación usando una base, por ejemplo, hidróxido de potasio en un disolvente tal como THF a la temperatura de reflujo del disolvente.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 13 (etapa a), se puede obtener el compuesto **NA** a partir del compuesto **AF** mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con el alfa-aminoalcohol sustituido adecuadamente, en un disolvente apropiado tal como DCM (etapa a).

Esquema 13

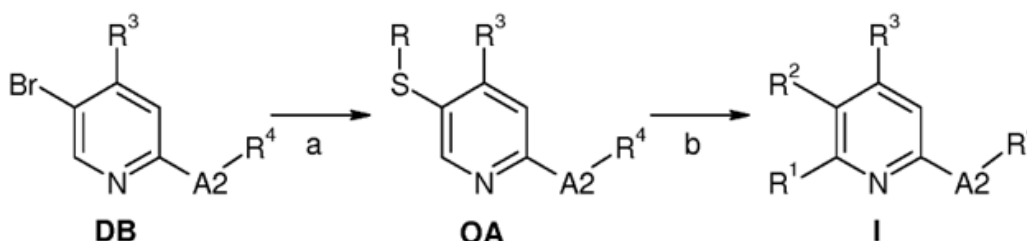


Se puede preparar el compuesto **NB** a partir de **NA** mediante oxidación con un reactivo oxidante adecuado conocido por un experto en la técnica (etapa b), por ejemplo, mediante tratamiento con peryodano de Dess-Martin en un disolvente tal como DCM.

Se puede realizar la conversión del compuesto **NB** al compuesto **I** con heterociclo de tipo A7 (etapa c) mediante un procedimiento de clicación conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, tratamiento con hexacloroetano y trifetilfosfina en un disolvente tal como acetonitrilo.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 14, se puede obtener el compuesto **OA** a partir del compuesto **DB** mediante sustitución con un alquiltiol, por ejemplo, metanotiol y calentarse en un disolvente apropiado tal como DMF (etapa a).

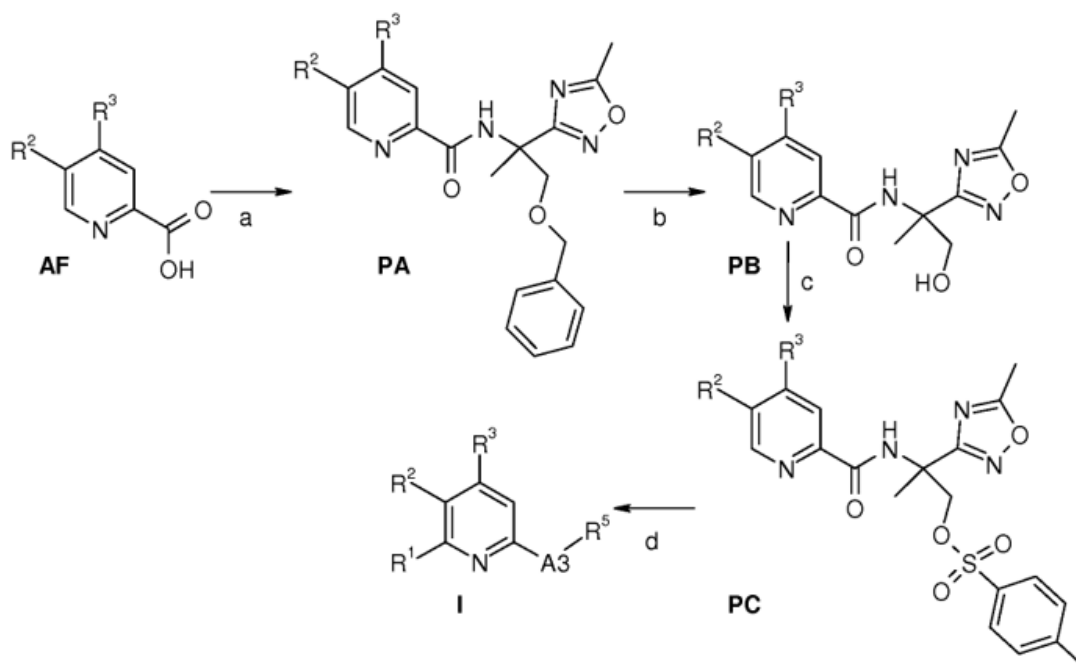
Esquema 14



Se puede realizar la conversión al compuesto **I** mediante oxidación del compuesto **OA** con un reactivo oxidante adecuado en condiciones conocidas por un experto en la técnica (etapa b), por ejemplo, mediante tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

Siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 15, se puede obtener el compuesto **PA** a partir del compuesto **AF** mediante procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por un experto en la técnica, con la amina sustituida adecuadamente, preparada previamente por un químico experto, en un disolvente apropiado tal como DCM (etapa a).

Esquema 15

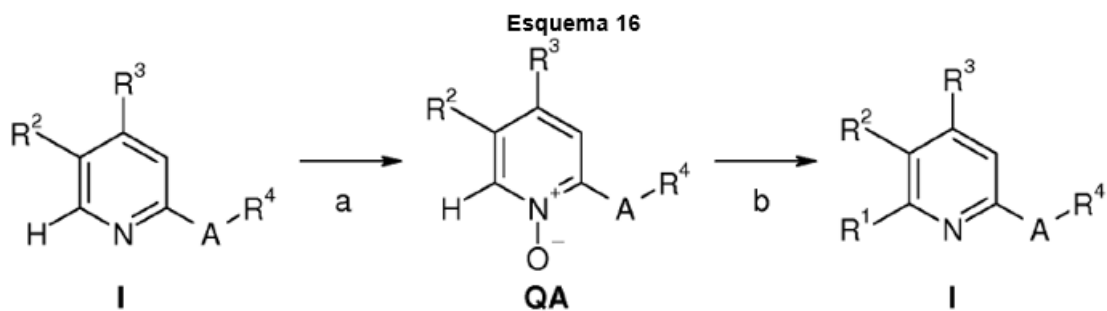


Se puede convertir el compuesto **PA** al compuesto **PB** (etapa b) mediante procedimientos de desbencilación conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, tratamiento mediante solución de BBr₃ en DCM.

Se puede preparar el compuesto **PC** a partir del compuesto **PB** mediante procedimientos de tosilación, por ejemplo, cloruro de 4-metiltolueno-1-sulfonilo con carbonato de potasio en presencia de dimetilaminopiridina en un disolvente tal como DCM.

Se puede ciclar el compuesto **PC** al compuesto **I** con heterociclo de tipo A3 calentando en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente tal como DMF.

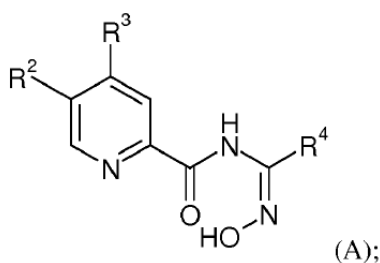
De forma alternativa, siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 14, se puede preparar el compuesto **QA** a partir de **I** mediante oxidación con un reactivo oxidante adecuado en condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano (etapa a).



Se puede preparar el compuesto **I** a partir de **QA** mediante procedimientos de cloración conocidos por un experto en la técnica, tal como tratamiento con cloruro de oxalilo en un disolvente tal como DCM.

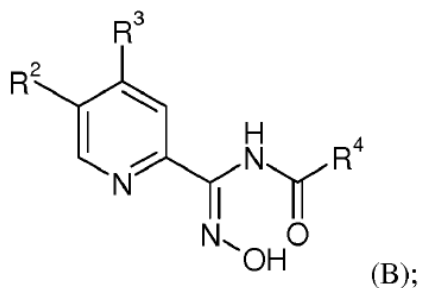
- 5 La invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente que comprende una de las siguientes etapas:

(a) el calentamiento de un compuesto de fórmula (A)



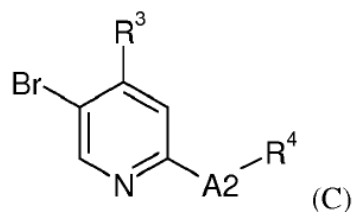
10

(b) el calentamiento de un compuesto de fórmula (B)



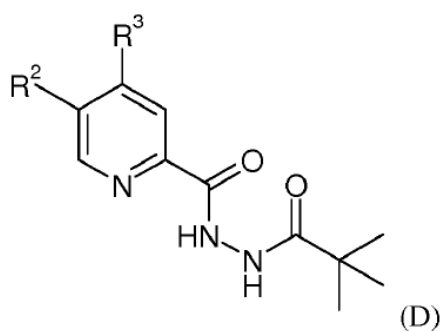
15

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



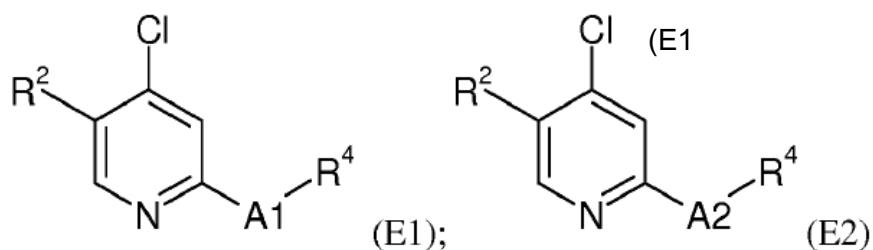
20 en presencia de haloazetidina o 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptano, una base y un catalizador de paladio;

(d) la reacción de un compuesto de fórmula (D)



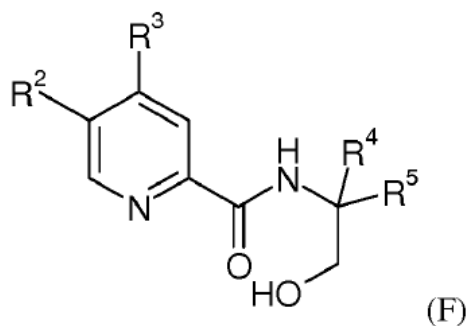
en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico y óxido de trietilfosfina;

- 5 (e) la reacción de un compuesto de fórmula (E1) o (E2)



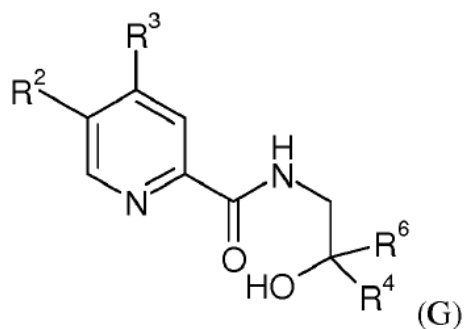
en presencia de HOR, haloazetidina, 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptano o HSO₂R y una base;

- 10 (f) el calentamiento de un compuesto de fórmula (F)



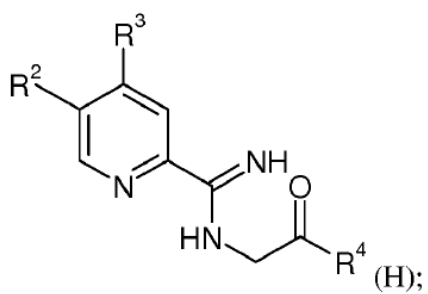
- 15 en presencia de reactivo de Burgess;

- (g) el calentamiento de un compuesto de fórmula (G)



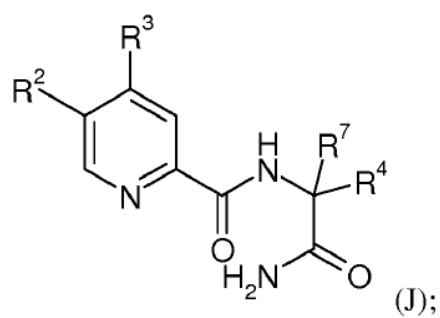
- 20 en presencia de ácido metanosulfónico;

- (h) el calentamiento de un compuesto de fórmula (H)

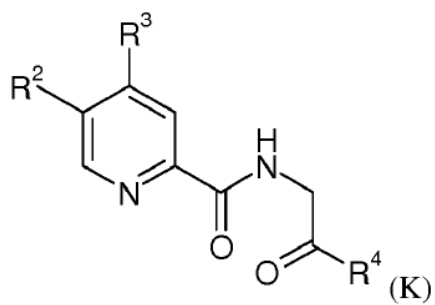


(j) el calentamiento de un compuesto de fórmula (J)

5



(k) la reacción de un compuesto de fórmula (K)

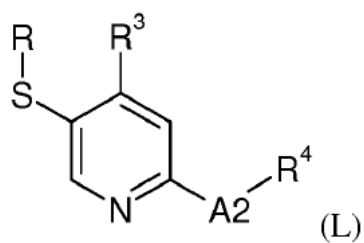


10

en presencia de hexacloroetano, una base y una fosfina;

(l) la reacción de un compuesto de fórmula (L)

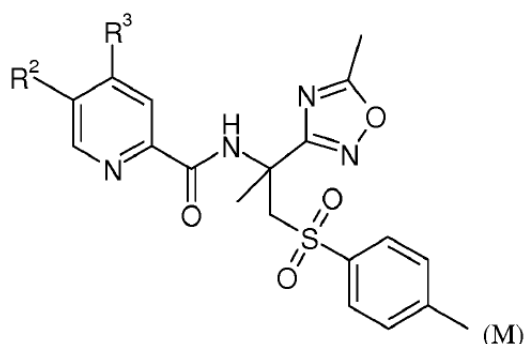
15



en presencia de un agente oxidante;

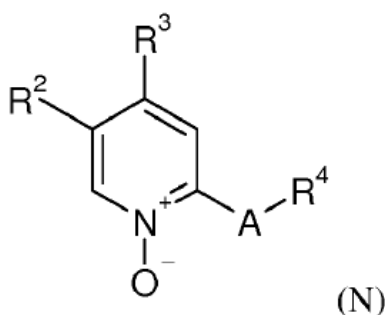
(m) el calentamiento de un compuesto de fórmula (M)

20



en presencia de una base;

- 5 (n) la reacción de un compuesto de fórmula (N)



en presencia de un agente de cloración y DMF; u

- 10 (o) la reacción de un compuesto de fórmula (C) como se define anteriormente en presencia de HSR y una base, y, a continuación, un agente de oxidación;

en las que A, A1 y A2 y R¹ a R⁴ son como se define anteriormente y en las que R es alquilo.

- 15 La etapa (a) se lleva a cabo por ejemplo a 120 °C.

La etapa (b) se lleva a cabo por ejemplo a 130 °C.

- 20 La etapa (c) se lleva a cabo por ejemplo a 130 °C.

La etapa (d) se lleva a cabo por ejemplo a temperatura ambiente.

En la etapa (e), la base es por ejemplo hidruro de sodio.

- 25 El reactivo de Burgess se conoce comúnmente por el experto en la técnica, y es N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo.

La etapa (g) se lleva a cabo por ejemplo a 40 °C.

- 30 La etapa (h) se lleva a cabo por ejemplo a 120 °C.

La etapa (j) se lleva a cabo por ejemplo a 70 °C.

- 35 En la etapa (k), la base es por ejemplo trietilamina. La fosfina es por ejemplo trifenilfosfina.

La etapa (l) se puede realizar con ácido 3-cloroperbenzoico, por ejemplo, en diclorometano, en particular a temperatura ambiente.

- 40 La etapa (m) se lleva a cabo por ejemplo a 80 °C, por ejemplo, en DMF. La base de la etapa (m) es por ejemplo trietilamina.

El agente de cloración es por ejemplo cloruro de oxalilo.

La invención también se refiere, en particular, a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de isquemia, lesión por reperfusión, fibrosis hepática o fibrosis renal, en particular, isquemia o lesión por reperfusión.

La invención se refiere particularmente a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de infarto de miocardio.

La invención se refiere particularmente adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica o uveítis.

La invención se refiere particularmente adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple.

Otro modo de realización proporciona una composición farmacéutica o medicamento que contiene un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un procedimiento de uso de los compuestos de la invención para preparar dicha composición y medicamento. En un ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede formular mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente oscila desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es estéril. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes espesantes y agentes activos adicionales.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitante.

Ejemplos

Abreviaturas

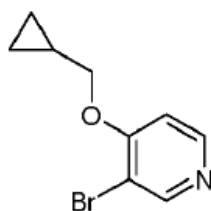
MPLC = cromatografía de líquidos de presión media, modelo Combiflash Companion de TELEDYNE ISCO; EM =

espectrometría de masas; ESI = electronebulización; BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; CDI = 1,1'-carbodiimidazol; Cs₂CO₃ = carbonato de cesio; DCM = diclorometano; DIPEA = *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EtOH = etanol; HATU = hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio; HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; *m*-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; MeOH = metanol; NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sodio; Na₂SO₄ = sulfato de sodio; Pd(OAc)₂ = acetato de paladio (II); TA = temperatura ambiente; TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; TBME = éter metil *tert*-butilico; THF = tetrahidrofurano; TFA = ácido trifluoroacético; CCF = cromatografía en capa fina; TMS-CN = cianuro de trimetilsililo.

Ejemplo 1

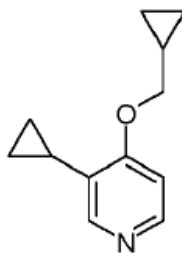
5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-metil-1,2,4-oxadiazol

a) 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridina



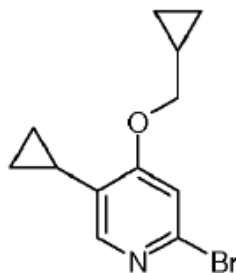
Se añadió a una solución de 3-bromo-4-cloropiridina (CAS 36953-42-1) (8 g, 41,6 mmol, eq: 1,00) en DMF seca (100 ml) bajo atmósfera de argón a TA ciclopropilmetanol (CAS 2516-33-8) (3,15 g, 3,45 ml, 43,6 mmol, eq: 1,05) y NaH en porciones (1,75 g, 43,6 mmol, eq: 1,05). Se agitó la reacción resultante a TA hasta que dejó de generarse gas. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 h y se controló mediante CCF. Se enfrió la reacción hasta TA, se desactivó mediante la adición de agua y la mezcla se concentró a vacío. Se redisolvió el residuo en acetato de etilo, se extrajo con NaHCO₃ acuoso 1 M, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Cromatografía ultrarrápida con una columna de 120 g de SiO₂, con una mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo para dar 8,25 g de aceite amarillo claro (rendimiento: 87 %). EM (ESI, *m/z*): 228,2 (M).

b) 3-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridina



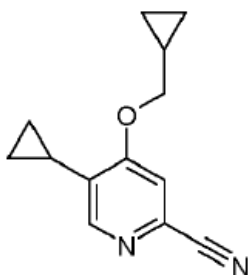
Se añadió a una solución de 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridina (8,1 g, 35,5 mmol, eq: 1,00) en una mezcla de tolueno (150 ml) y agua (18 ml) ciclopropiltrifluoroborato de potasio (CAS 1065010-87-8) (5,52 g, 37,3 mmol, eq: 1,05), Cs₂CO₃ (23,1 g, 71,0 mmol, eq: 2,0), butildi-1-adamantilfosfina (382 mg, 1,07 mmol, eq: 0,03) y Pd(OAc)₂ (159 mg, 710 μmol, eq: 0,02). Se agitó la mezcla de reacción a 125 °C durante 7 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en un embudo de decantación, se añadieron acetato de etilo y agua. Después de la extracción de la mezcla, se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 120 g de SiO₂, y una mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo dio 4,6 g del producto deseado (rendimiento del 68 %). EM (ESI, *m/z*): 190,3 (MH⁺).

c) 2-bromo-5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridina



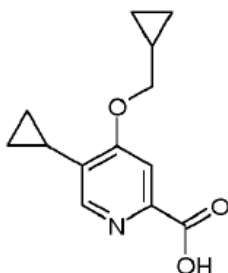
Se añadió lentamente a una solución de N,N-dimetiletanolamina (1,13 g, 12,7 mmol, eq: 3,0) en hexano (9 ml) bajo una atmósfera de argón a -15 °C BuLi 1,6 M en hexano (15,9 ml, 25,4 mmol, eq: 6,0) y se agitó la mezcla de reacción a -15 °C durante 15 min. A la adición de 3-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridina (0,8 g, 4,23 mmol, eq: 1,00) en tolueno seco (5 ml) a la reacción a -15 °C le siguió agitación a -15 °C durante 1 h. A continuación, se enfrió la reacción hasta -78 °C y se añadió una solución de 1,2-dibromotetracloroetano (4,13 g, 12,7 mmol, eq: 3,0) en tolueno seco (6 ml). A continuación, la suspensión blanca resultante se agitó durante 1 h a -78 °C y se controló mediante CL-EM. A continuación, se desactivó la reacción con agua, se dejó que calentara hasta TA y se diluyó con acetato de etilo. Se vertió la mezcla en un embudo de decantación, se extrajo con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 70 g de SiO₂, y una mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo dio 980 mg de aceite incoloro (rendimiento del 77 %). EM (ESI, *m/z*): 268,1 (M).

d) 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolinonitrilo



Se añadió a una solución de 2-bromo-5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridina (1,15 g, 3,65 mmol, eq: 1,00) en dioxano (25 ml) bajo una atmósfera de argón cianuro de cobre (I) (1,31 g, 14,6 mmol, eq: 4,0), cianuro de tetraetilamonio (570 mg, 3,65 mmol, eq: 1,00), dppf (323 mg, 583 μmol, eq: 0,16) y Pd₂(dba)₃ (134 mg, 146 μmol, eq: 0,04). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 110 °C durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre una almohadilla de Celite y se vertió el filtrado en un embudo de decantación. Después de la dilución con acetato de etilo, extracción con NaHCO₃ acuoso 1 M, se recogió la fase orgánica, se secó y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 50 g de SiO₂, y una mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo dio 392 mg del producto deseado (rendimiento del 50 %). EM (ESI, *m/z*): 215,3 (MH⁺).

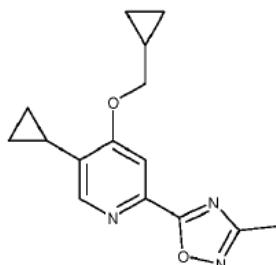
e) ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico



Se añadió a una solución de 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolinonitrilo (200 mg, 933 μmol, eq: 1,00) en agua (4 ml) hidróxido de potasio (786 mg, 14,0 mmol, eq: 15,0). Se agitó la reacción a 110 °C durante la noche y se supervisó mediante CCF. Se neutralizó KOH usando solución acuosa de HCl y se ajustó el pH a 1-2. Posteriormente

se hizo una extracción con DCM/MeOH (4:1) y se recogió la fase orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el material en bruto mediante MPLC ISCO sobre una columna de SiO₂ dando 200 mg del compuesto como un polvo blanco (rendimiento del 92 %). EM (ESI, *m/z*): 234,6 (MH⁺).

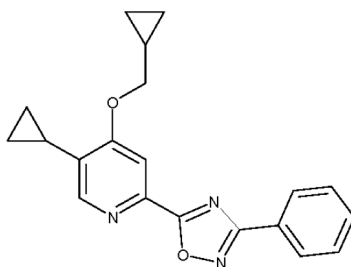
5 f) 5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-metil-1,2,4-oxadiazol



10 Se combinó en un frasco de microondas con DMF (1,5 ml), ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico (46,7 mg, 200 μmol, eq: 1,00) con CDI (32,4 mg, 200 μmol, eq: 1,0). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió N'-hidroxiacetimidamida (CAS 22059-22-9) (14,8 mg, 200 μmol, eq: 1,0). Se calentó la mezcla de reacción durante 1 h, y, a continuación, se calentó hasta 130 °C con microondas durante otra 1 h. Se controló la reacción mediante CL-EM que mostró conversión completa. Se purificó directamente la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 272,5 (MH⁺).

15 Ejemplo 2

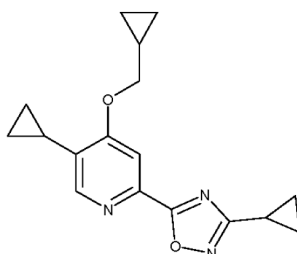
5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol



20 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1f, usando ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico y N'-hidroxibencimidamida (CAS 613-92-3) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 334,5 (MH⁺).

25 Ejemplo 3

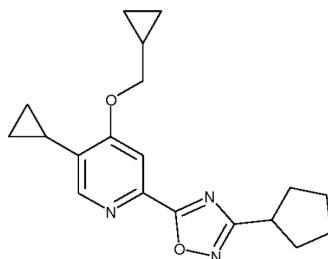
3-ciclopropil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



30 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1f, usando ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico y N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida (CAS 51285-13-3) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 298,5 (MH⁺).

35 Ejemplo 4

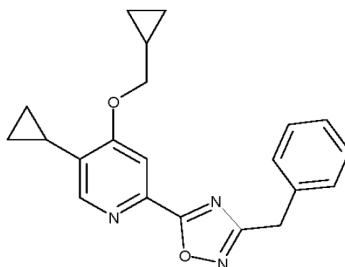
3-ciclopentil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1f, usando ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico y N'-hidroxiciclopentanocarboximidamida (CAS 99623-12-8) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 326,3 (MH⁺).

Ejemplo 5

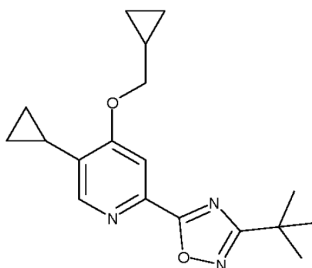
3-bencil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1f, usando ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico y N'-hidroxi-2-fenilacetimidamida (CAS 19227-11-3) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 348,2 (MH⁺).

Ejemplo 6

3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

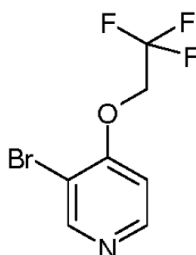


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1f, usando ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico y N'-hidroxipivalimidamida (CAS 42956-75-2) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 314,2 (MH⁺).

Ejemplo 7

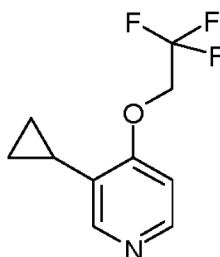
3-ciclopropil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



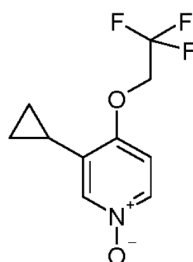
Se añadió a una solución de 3-bromo-4-cloropiridina (CAS 36953-42-1) (25 g, 130 mmol, eq: 1,00) en DMF (333 ml) 2,2,2-trifluoroetanol (CAS 75-89-8) (19,5 g, 195 mmol, eq: 1,5) y *tert*-butóxido de potasio (21,9 g, 195 mmol, eq 1,5). Se agitó la reacción durante la noche a 110 °C. Se evaporó parcialmente el disolvente y se dividió entre solución saturada acuosa de NaHCO₃ y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se usó el producto en bruto (85 % de rendimiento). EM (ESI, *m/z*): 257,3 (MH⁺).

b) 3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



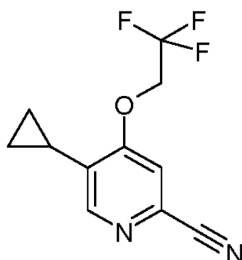
Se añadió a una solución de 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (28,44 g, 88,9 mmol, eq: 1,00) en una mezcla de tolueno (275 ml) y agua (32,5 ml) ciclopropiltrifluoroborato de potasio (CAS 1065010-87-8) (14,5 g, 97,8 mmol, eq: 1,1), acetato de paladio (II) (798 mg, 3,55 mmol, eq: 0,04), butildi-1-adamantilfosfina (1,27 g, 3,55 mmol, eq: 0,04) y Cs₂CO₃ (72,4 g, 222 mmol, eq: 2,5) bajo atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 115 °C y se controló mediante CCF. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante MPLC ISCO sobre una columna de SiO₂ con un gradiente de heptano en acetato de etilo dando un aceite viscoso amarillo (rendimiento del 72 %). EM (ESI, *m/z*): 218,5 (MH⁺).

c) 1-óxido de 3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



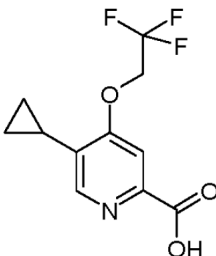
Se añadió a una solución de 3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (13,89 g, 64 mmol, eq: 1,00) en DCM (355 ml) *m*-CPBA (16,6 g, 95,9 mmol, eq: 1,5). Se agitó la reacción durante la noche a TA. Extracción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Columna sobre SiO₂ usando MPLC ISCO con un gradiente de DCM/MeOH (rendimiento del 68 %). EM (ESI, *m/z*): 234,5 (MH⁺).

d) 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo



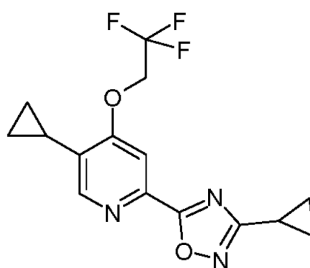
Se disolvió 1-óxido de 3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (10,20 g, 43,7 mmol, eq: 1,00) en DCM (163 ml). A continuación, se añadió gota a gota trimetilsilanocarbonitrilo (CAS 7677-24-9) (5,64 g, 7,11 ml, 56,9 mmol, eq: 1,3) seguido de cloruro de dimetilcarbámico (7,06 g, 6,03 ml, 65,6 mmol, eq: 1,5). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) con agitación. Se vertió la mezcla de reacción en DCM y se extrajo con H₂O. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando MPLC ISCO con un gradiente de heptano en acetato de etilo (rendimiento del 64 %). EM (ESI, *m/z*): 243,5 (MH⁺).

e) ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico



Se disolvió 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo (6,87 g, 28,4 mmol, eq: 1,00) en solución acuosa de HCl al 25 % (170 ml, 1,4 mol, eq: 50,0). Se calentó la reacción a 110 °C. Después de 3 h la reacción estuvo completa. Se enfrió la reacción a TA. Se neutralizó el HCl usando solución acuosa de NaOH 6 M seguido de perlitas de NaOH. A continuación, se ajustó el pH a 1-2 con HCl 2 M. Se filtró el precipitado formado para dar el compuesto del título (rendimiento del 99 %). EM (ESI, *m/z*): 262,5 (MH⁺).

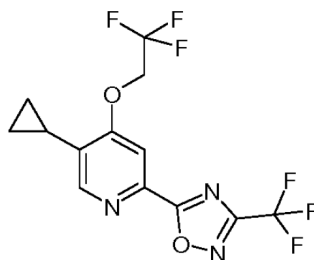
f) 3-ciclopropil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (50 mg, 191 μmol, eq: 1,00) en DMF seca (1,5 ml) CDI (34,1 mg, 211 μmol, eq: 1,1) y se agitó la reacción durante 30 min a TA. Se añadió N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida (CAS 51285-13-3) (211 μmol, eq: 1,1), se agitó durante 1 h a TA y después de eso durante la noche a 120 °C. Se controló la mezcla de reacción mediante CL-EM. Se purificó directamente la reacción mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento adicional. EM (ESI, *m/z*): 326 (MH⁺).

Ejemplo 8

5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

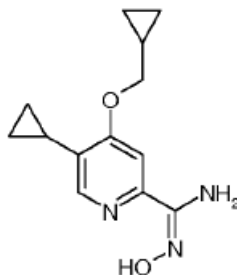


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 7f, usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico y 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxiacetimidamida (CAS 4314-35-6) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento adicional. EM (ESI, m/z): 354 (MH⁺).

Ejemplo 9

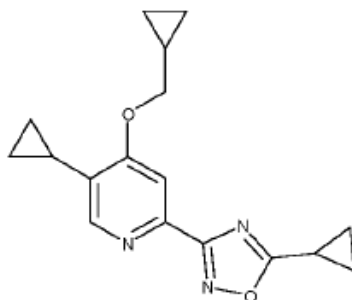
5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida



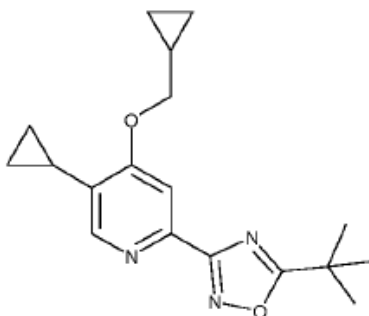
Se añadió a una solución de 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolinonitrilo (síntesis descrita previamente como ejemplo 1d) (390 mg, 1,82 mmol, eq: 1,00) en EtOH (4 ml) clorhidrato de hidroxilamina (126 mg, 1,82 mmol, eq: 1,00) y trietilamina (184 mg, 254 μ l, 1,82 mmol, eq: 1,00). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4 h y se controló mediante CL-EM que mostró conversión completa al producto deseado. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación, se lavó con agua, y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 20 g de SiO₂, mezcla eluyente de DCM y MeOH dio 418 mg del producto deseado (rendimiento del 88 %). EM (ESI, m/z): 248,2 (MH⁺).

b) 5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de ácido ciclopropanocarboxílico (CAS 1759-53-1) (179 μ mol, eq: 1,05) en DMF seca (1,0 ml) CDI (28,9 mg, 179 μ mol, eq: 1,05) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 45 min, seguido de la adición de 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida (42,0 mg, 170 μ mol, eq: 1,00). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 2 h y se controló mediante CL-EM que mostró el consumo completo del material de partida para producir el intermedio. A continuación, se calentó la reacción a 130 °C en un microondas durante 45 min, controlada mediante CL-EM. Se purificó directamente la reacción mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 298,4 (MH⁺).

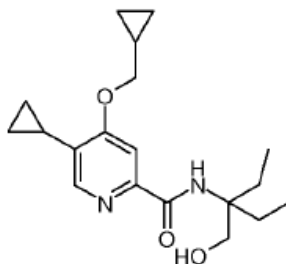
Ejemplo 10

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

- 5 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido pívico (CAS 75-98-9) y 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 354 (MH⁺).

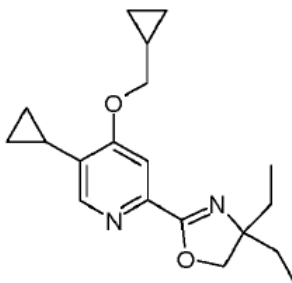
Ejemplo 11**2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol**

a) 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(3-(hidroximetil)pentan-3-il)picolinamida



- 15 Se añadió a una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico (previamente descrito como ejemplo 1e) (50 mg, 0,214 mmol, eq: 1,00) en DCM (2 ml) cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (CAS 3945-69-5) (69,5 mg, 0,236 mmol, eq: 1,1). Se agitó la reacción 30 min a TA. A continuación, se
- 20 añadió 2-amino-2-etilbutan-1-ol (27,6 mg, 0,236 mmol, eq: 1,1) (CAS 39884-49-6) y se agitó la reacción a TA durante la noche. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. La extracción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y por medio de una columna sobre SiO₂ con un gradiente de heptano/acetato de etilo dio 30 mg del compuesto del título (rendimiento del 42 %). EM (ESI, *m/z*): 333,3 (MH⁺).

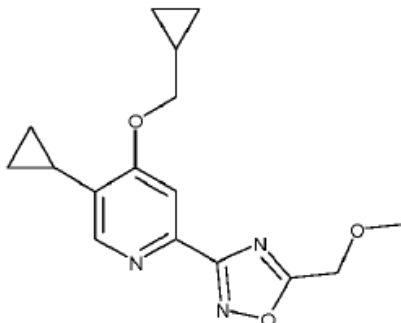
- 25 b) 2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol



- 30 Se añadió a una solución de 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(3-(hidroximetil)pentan-3-il)picolinamida (34 mg, 102 μmol, eq: 1,00) (secada cuidadosamente) en THF seco reactivo de Burgess (25,6 mg, 107 μmol, eq: 1,05). Se agitó la reacción a TA bajo argón durante la noche. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Evaporación del disolvente y extracción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Columna sobre SiO₂ con un gradiente de heptano/acetato de etilo (rendimiento del 62 %). EM (ESI, *m/z*): 315,2 (MH⁺).

Ejemplo 12**3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol**

5

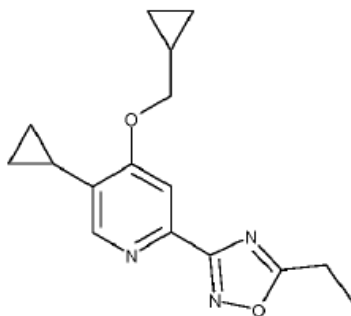


Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar que en el ejemplo 9b, usando 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida con carbonato de potasio (eq: 1,0) y cloruro de 2-metoxiacetilo (CAS 38870-89-2) como materiales de partida y, se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 302,3 (MH⁺).

10

Ejemplo 13**3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-etil-1,2,4-oxadiazol**

15

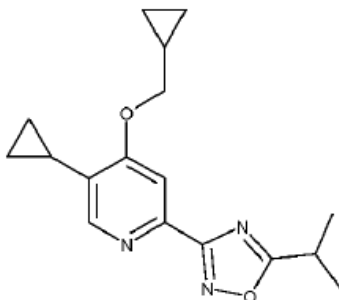


Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar que en el ejemplo 9b, usando 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida con carbonato de potasio (eq: 1,0) y cloruro de propionilo (CAS 79-03-8) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 286,2 (MH⁺).

20

Ejemplo 14**3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol**

25



Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar que en el ejemplo 9b, usando 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida con carbonato de potasio (eq: 1,0) y cloruro de isobutirilo (CAS 79-03-1) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 300,3 (MH⁺).

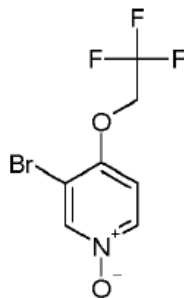
30

Ejemplo 15

3-ciclopropil-5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

5

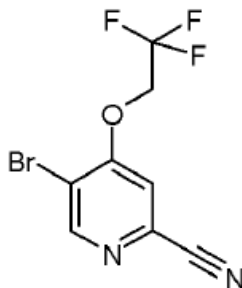
a) 1-óxido de 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



10 Se añadió en porciones a una solución de 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (previamente descrita como ejemplo 7a) (21 g, 67,3 mmol, eq: 1,00) en DCM (400 ml) *m*-CPBA (19,6 g, 87,4 mmol, eq: 1,3). A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante el fin de semana a TA y se supervisó mediante CL-EM. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación y se extrajo con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se volvió a extraer la fase acuosa con una mezcla de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. Cromatografía ultrarrápida con una columna de 330 g de SiO₂, mezcla eluyente de DCM y MeOH dando 16,2 g del producto deseado (rendimiento del 88 %). EM (ESI, *m/z*): 272,3 (M).

15

b) 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo

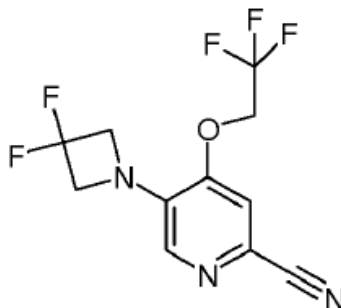


20

Se combinó 1-óxido de 3-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (21,5 g, 79 mmol, eq: 1,00) con DCM (344 ml). A continuación, se añadió gota a gota trimetilsilanocarbonitrilo (11,8 g, 14,8 ml, 119 mmol, eq: 1,5) seguido de cloruro de dimetilcarbámico (12,7 g, 10,9 ml, 119 mmol, eq: 1,5). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) con agitación. Se vertió la mezcla de reacción en DCM y se extrajo con H₂O. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando MPLC ISCO con un gradiente de eluyente de heptano/acetato de etilo (rendimiento del 27 %). EM (ESI, *m/z*): 281,3 (M).

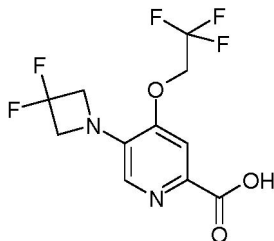
25

30 a) 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo



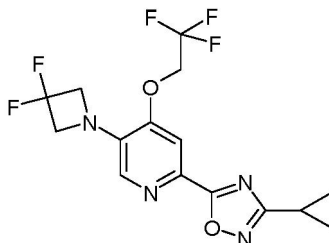
Se añadió a una solución de 5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo (587 mg, 2,09 mmol, eq: 1,00) en tolueno seco (10,4 ml) en un tubo Schlenk clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAS 288315-03-7) (298 mg, 2,3 mmol, eq: 1,1), Cs_2CO_3 (1,36 g, 4,18 mmol, eq: 2,0), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (46,9 mg, 209 μmol , eq: 0,1) y BINAP (130 mg, 209 μmol , eq: 0,1). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C y se agitó durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre una almohadilla de Celite, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo la fase orgánica con NaHCO_3 saturado acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 50 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) dando 480 mg (rendimiento del 78 %) del compuesto deseado. EM (ESI, m/z): 294,2 (MH⁺).

b) ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico



Se añadió a una solución de 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo (680 mg, 2,32 mmol, eq: 1,00) en EtOH (7,73 ml) en un tubo Schlenk solución acuosa de KOH 4 M (651 mg, 11,6 mmol, eq: 5,0). Se calentó la mezcla de reacción hasta 105 °C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación con una mezcla de acetato de etilo y HCl 6,9 M (2,69 ml, 18,6 mmol, eq: 8,0) y agua, extracción, se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 397 mg del producto deseado como un sólido blanquecino (rendimiento del 54 %). EM (ESI, m/z): 311,2 (MH⁻).

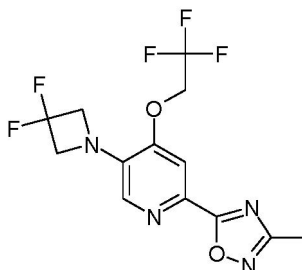
e) 3-ciclopropil-5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se combinaron en un frasco sellado de 5 ml ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (100 mg, 320 μmol , eq: 1,00) y CDI (54,5 mg, 336 μmol , eq: 1,05) con DFM (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida (CAS 51285-13-3) (336 μmol , eq: 1,05) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción en EtOAc y se extrajo con solución acuosa de NaHCO_3 saturada. Se secaron las capas orgánicas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 g, con un gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar 33,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 27 %). EM (ESI, m/z): 377,4 (MH⁺).

Ejemplo 16

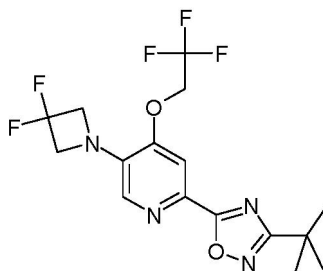
5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-metil-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 15e, usando ácido 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico y N'-hidroxiacetimidamida (CAS 22059-22-9) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) dando 26 mg del compuesto deseado (rendimiento del 23 %). EM (ESI, *m/z*): 351,2 (MH⁺).

Ejemplo 17

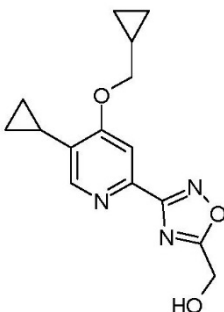
3-*terc*-butil-5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 15e, usando ácido 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico y N'-hidroxipivalimidamida (CAS 42956-75-2) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) dando 55 mg del compuesto deseado (rendimiento del 44 %). EM (ESI, *m/z*): 393,3 (MH⁺).

Ejemplo 18

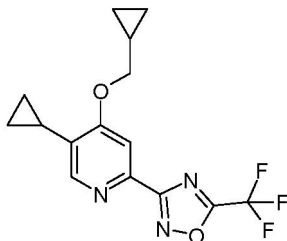
[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol



Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar que en el ejemplo 9b, usando 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida con carbonato de potasio (eq: 1,00) y cloruro de 2-metoxiacetilo (CAS 38870-89-2) como materiales de partida y después de calentamiento con microondas se siguió mediante la adición de solución acuosa de NaOH 4 M (eq: 1,5). Se agitó la reacción durante la noche a 80 °C y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 288,1 (MH⁺).

Ejemplo 19

3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

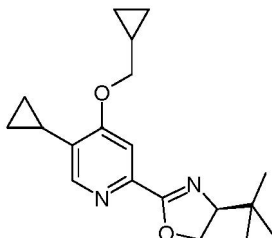


Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar que en el ejemplo 9b, usando 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida con trietilamina (eq: 1,1) y anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (CAS 407-25-0) como materiales de partida en DCM y se calentó hasta 70 °C con microondas. Se eliminó el disolvente a vacío, se

redisolvió el residuo en DMF y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto deseado. EM (ESI, m/z): 326,2 (MH⁺).

Ejemplo 20

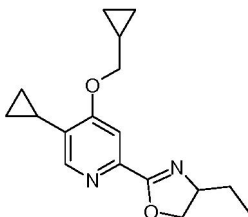
(4S)-4-terc-butil-2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 11, usando ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico (previamente descrito como ejemplo 1e) y (S)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol (CAS 112245-13-3) como materiales de partida para la primera etapa. EM (ESI, m/z): 315,2 (MH⁺).

Ejemplo 21

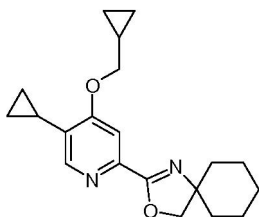
2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 11, usando ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico (previamente descrito como ejemplo 1e) y 2-aminobutan-1-ol (CAS 96-20-8) como materiales de partida para la primera etapa. EM (ESI, m/z): 287,2 (MH⁺).

Ejemplo 22

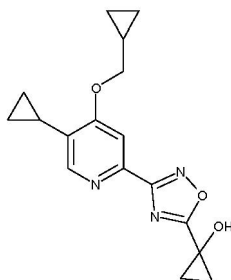
2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-1-eno



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 11, usando ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico (previamente descrito como ejemplo 1e) y (1-aminociclohexil)metanol (CAS 4313-56-8) como materiales de partida para la primera etapa. EM (ESI, m/z): 327,3 (MH⁺).

Ejemplo 23

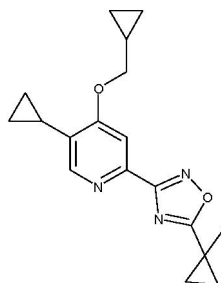
1-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (CAS 17994-25-1) y 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 314,0 (MH⁺).

Ejemplo 24

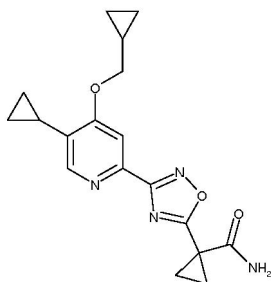
3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (CAS 6914-79-7) y 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 312,1 (MH⁺).

Ejemplo 25

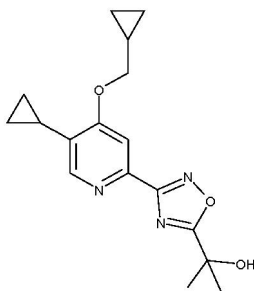
1-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropano-1-carboxamida



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 1-carbamoilciclopropanocarboxílico (CAS 6914-74-5) y 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 341,1 (MH⁺).

Ejemplo 26

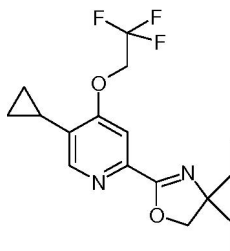
2-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-ol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (CAS 594-61-6) y 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 316,2 (MH⁺).

Ejemplo 27

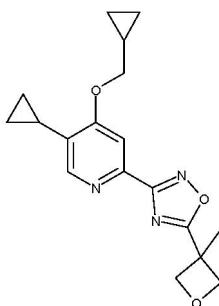
2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 11 usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (previamente descrito como ejemplo 7e) y 2-amino-2-etilbutan-1-ol (CAS 39884-49-6) como materiales de partida para la primera etapa. EM (ESI, m/z): 343,2 (MH⁺).

Ejemplo 28

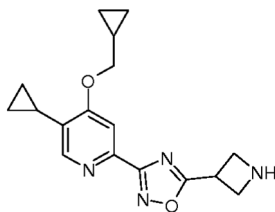
3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (CAS 28562-68-7) y 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 328,3 (MH⁺).

Ejemplo 29

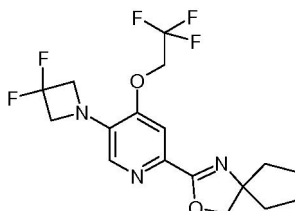
5-(azetidín-3-il)-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (CAS 142253-55-2) y 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida como materiales de partida seguido de la desprotección del grupo Boc mediante evaporación de la DMF, el compuesto en bruto se redisolvió en TFA. Se agitó la reacción a TA durante 30 min, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se redisolvió el residuo en acetato de etilo. Se extrajo la fase orgánica con NaOH acuoso 1 M, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el compuesto en bruto mediante HPLC preparativa. EM (ESI, *m/z*): 313,1 (MH⁺).

Ejemplo 30

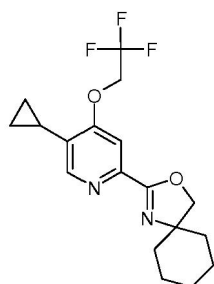
2-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol



Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar que en el ejemplo 11, usando ácido 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (previamente descrito como ejemplo 15d) y 2-amino-2-etilbutan-1-ol (CAS 39884-49-6) como materiales de partida para la primera etapa. EM (ESI, *m/z*): 394,0 (MH⁺).

Ejemplo 31

2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-1-eno

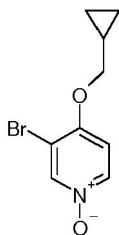


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 11, usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (previamente descrito como ejemplo 7e) y (1-aminociclohexil)metanol (CAS 4313-56-8) como materiales de partida para la primera etapa. EM (ESI, *m/z*): 355,5 (MH⁺).

Ejemplo 32

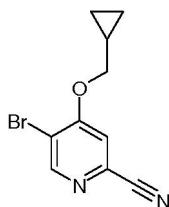
5-*tert*-butil-3-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 1-óxido de 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridina



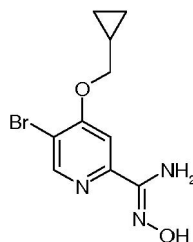
Se combinó en un matraz en forma de pera, 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridina, previamente descrita como ejemplo 1a, (3,7 g, 16,2 mmol, eq: 1,00) con DCM (81,1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió *m*-CPBA (5,45 g, 24,3 mmol, eq: 1,5). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en 250 ml de DCM y se extrajo con NaHCO₃ 1 M. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 120 g, gradiente de MeOH en DCM) dando 3,39 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 85 %). EM (ESI, *m/z*): 244,2 (M).

b) 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)picolinonitrilo



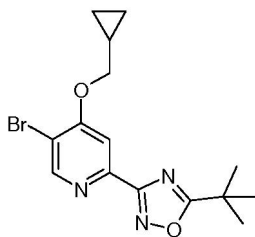
Se añadió lentamente a una solución de 1-óxido de 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridina (9,5 g, 38,9 mmol, eq: 1,00) en DCM seco (160 ml) enfriada hasta 0 °C y bajo atmósfera de argón TMS-CN (5,79 g, 7,83 ml, 58,4 mmol, eq: 1,5) seguido de la adición de cloruro de dimetilcarbamoilo (6,28 g, 5,37 ml, 58,4 mmol, eq: 1,5). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y se supervisó mediante CL-EM que mostró el consumo completo del material de partida. Adición de solución de Na₂CO₃ acuosa 2 M y se agitó la mezcla durante 10 min, a continuación, se vertió en un embudo de decantación, adición de agua y extracción. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Cromatografía ultrarrápida con una columna de 120 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo dando 3,52 g del isómero deseado (rendimiento del 36 %). EM (ESI, *m/z*): 253,4 (M).

c) 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida



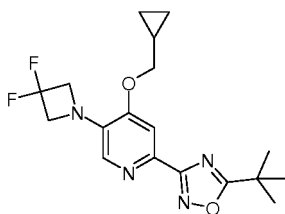
Se añadió a una solución de 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)picolinonitrilo (0,75 g, 2,96 mmol, eq: 1,00) en EtOH (8 ml) clorhidrato de hidroxilamina (309 mg, 4,44 mmol, eq: 1,5) y trietilamina (450 mg, 620 µl, 4,44 mmol, eq: 1,5). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 45 min bajo radiación de microondas y se supervisó la reacción mediante CCF (eluyente: acetato de etilo). Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación, se diluyó con acetato de etilo, se extrajo con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Cromatografía ultrarrápida con una columna de 50 g de SiO₂, mezcla de eluyente de heptano y acetato de etilo dando 482 mg del producto deseado (rendimiento del 57 %). EM (ESI, *m/z*): 286,3 (M).

d) 3-(5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida (2,1 g, 7,34 mmol, eq: 1,00) en DMF seca (25 ml) bajo atmósfera de argón a 0 °C carbonato de potasio (1,12 g, 8,07 mmol, eq: 1,1) seguido de la adición lenta de cloruro de pivaloilo (CAS 3282-30-2) (929 mg, 948 µl, 7,7 mmol, eq: 1,05). Se agitó la reacción resultante durante 15 min a 0 °C y, a continuación, se agitó durante 30 min a TA, se supervisó la reacción mediante CL-EM. A continuación, se agitó la reacción a 130 °C bajo radiación de microondas durante 30 min y se controló mediante CL-EM que mostró conversión completa al producto deseado. Eliminación de DMF a vacío, se redisolvió el residuo en acetato de etilo y se vertió la solución en un embudo de decantación. Extracción con NaHCO₃ acuoso 1 M, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Cromatografía ultrarrápida con una columna de 70 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo dando 2,4 g del producto deseado (rendimiento del 93 %). EM (ESI, *m/z*): 352,4 (M).

e) 5-*terc*-butil-3-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

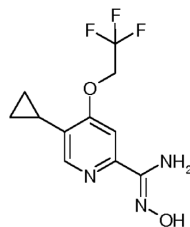


Se añadió a una solución de 3-(5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol (0,06 g, 170 µmol, eq: 1,00) en tolueno seco (1 ml) bajo atmósfera de argón clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAS 288315-03-7) (24,3 mg, 187 µmol, eq: 1,1), Pd(OAc)₂ (3,82 mg, 17,0 µmol, eq: 0,1), BINAP (10,6 mg, 17,0 µmol, eq: 0,1) y Cs₂CO₃ (111 mg, 341 µmol, eq: 2,0). Se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 60 min bajo radiación de microondas y se supervisó mediante CL-EM. Se filtró la mezcla de reacción sobre una almohadilla de Celite, se evaporó el filtrado y se disolvió en 1 ml de DMSO. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento anterior. EM (ESI, *m/z*): 365,5 (MH⁺).

Ejemplo 33

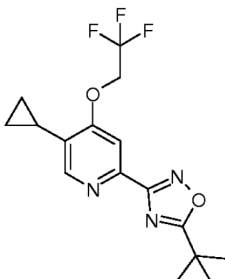
5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida



Se añadió lo siguiente a una solución de 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo, previamente descrito como ejemplo 7d (1,62 g, 6,69 mmol, eq: 1,00) en EtOH (13,0 ml), clorhidrato de hidroxilamina (465 mg, 6,69 mmol, eq: 1,0) y trietilamina (677 mg, 932 µl, 6,69 mmol, eq: 1,0). Se agitó la reacción durante 3 h a 70 °C y se supervisó con CL-EM. Se añadieron otros 0,5 eq. de clorhidrato de hidroxilamina (232 mg) y trietilamina (465 µl) ya que no había tenido lugar la conversión completa. Se agitó la reacción durante 3 h adicionales a 70 °C. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación, se añadió acetato de etilo y se extrajo la mezcla con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂, 20 g, gradiente de acetato de etilo en heptano dando 650 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento del 35 %). EM (ESI, *m/z*): 276,5 (MH⁺).

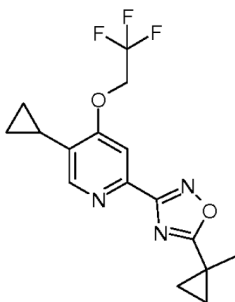
b) 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida (0,080 g, 291 μ mol, eq: 1,00) en DMF seca (1,29 ml) bajo atmósfera de argón K_2CO_3 (40,2 mg, 291 μ mol, eq: 1,0) seguido de cloruro de pivaloilo (CAS 3282-30-2) (35,0 mg, 35,8 μ l, 291 μ mol, eq: 1,0). Se agitó la reacción a TA durante 45 min y se controló mediante CL-EM que mostró conversión completa al intermedio. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 120 °C y se controló mediante CL-EM que mostró conversión completa al producto deseado. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) dando 55 mg del compuesto del título como un sólido ceroso amarillo claro (rendimiento del 55 %). EM (ESI, m/z): 342,5 (MH⁺).

Ejemplo 34

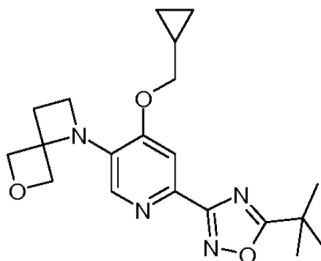
3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (CAS 6914-76-7) y 5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida, descrita como ejemplo 33a, como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 340,4 (MH⁺).

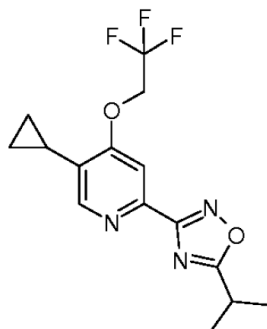
Ejemplo 35

1-[6-[5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano

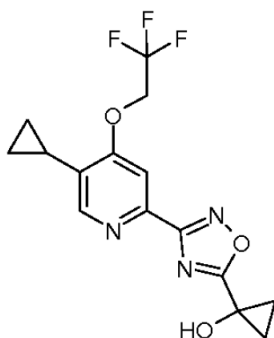


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 32e, usando 3-(5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol y hemioxalato de 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano (CAS 1359655-43-8) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa. EM (ESI, m/z): 371,4 (MH⁺).

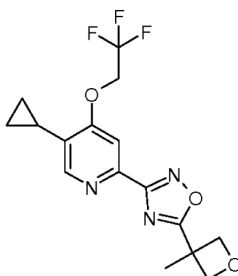
Ejemplo 36

3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol

- 5 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 33b, usando 5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida y cloruro de isobutirilo (CAS 79-30-1) como materiales de partida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. EM (ESI, m/z): 328,1 (MH⁺).

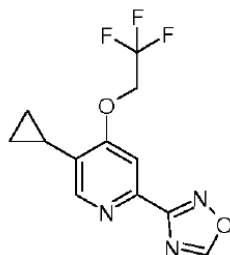
Ejemplo 37**1-[3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol**

- 15 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (CAS 17994-25-1) y 5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida (descrita como ejemplo 33a) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 342,1 (MH⁺).

Ejemplo 38**3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

- 25 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (CAS 28562-68-7) y 5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida (descrito como ejemplo 33a) como materiales de partida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. EM (ESI, m/z): 356,5 (MH⁺).

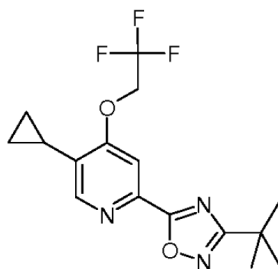
Ejemplo 39**3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol**



Se combinó 5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida, descrita como ejemplo 33a (60 mg, 218 μ mol, eq: 1,00) con DCM (2,6 ml) y se trató con ortoformato de trietilo (129 mg, 145 μ l, 872 μ mol, eq: 4,0) bajo nitrógeno. A continuación, se trató la solución resultante con eterato de trifluoruro de boro (3,09 mg, 2,76 μ l, 21,8 μ mol, eq: 0,1) y se dejó que se agitara durante 2 h a TA. Se añadieron 0,5 equivalentes más de ortoformato de trietilo (16,1 mg) y 0,1 equivalentes de eterato de trifluoruro de boro (0,773 mg) y se dejó que la mezcla se agitara durante la noche. Se llevó la mezcla a un pH básico con NaHCO_3 y se extrajo con DCM. A continuación, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) dando 48 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 77 %). EM (ESI, m/z): 286,4 (MH^+).

Ejemplo 40

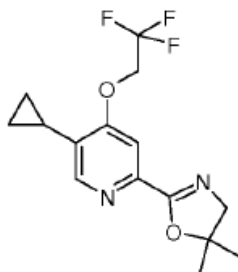
3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



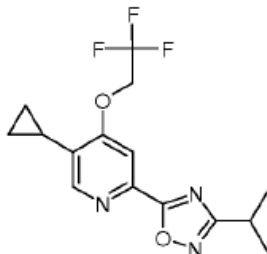
Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 7f, usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico y N'-hidroxipivalimidamida (CAS 42956-75-2) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 342,5 (MH^+).

Ejemplo 41

2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5,5-dimetil-4H-1,3-oxazol



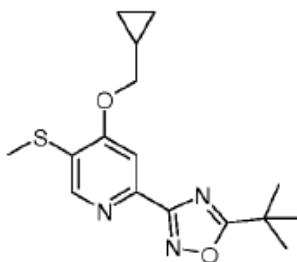
Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar que en el ejemplo 11, usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (previamente descrito como ejemplo 7e) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (CAS 2854-16-2) como materiales de partida para la primera etapa. La segunda etapa difiere como sigue: Se añadió a una solución de 5-ciclopropil-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (60 mg, 0,181 mmol, eq: 1,00) en DCM (900 μ l) ácido metanosulfónico (59 μ l, 0,9 mmol, eq: 5,0). Se calentó la reacción a 40 $^{\circ}\text{C}$ 2 h. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Extracción con DCM/solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó. Columna sobre SiO_2 con un gradiente de heptano/acetato de etilo. EM (ESI, m/z): 315,5 (MH^+) para dar 5,9 mg del compuesto del título como un aceite viscoso incoloro.

Ejemplo 42**5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol**

Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 7f, usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico y N'-hidroxiisobutirimidamida (CAS 35613-84-4) como materiales de partida, y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 328,4 (MH⁺).

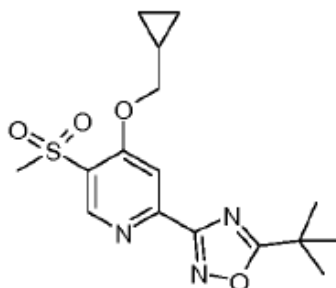
Ejemplo 43**5-*terc*-butil-3-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilpiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol**

a) 5-*terc*-butil-3-(4-(ciclopropilmetoxi)-5-(metiltio)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 3-(5-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol, previamente descrito como ejemplo 32d (0,08 g, 227 μ mol, eq: 1,00) en DMF seca (1,5 ml) bajo atmósfera de argón metanotiol, sal de sodio (CAS 5188-07-8) (19,4 mg, 273 μ mol, eq: 1,2) y se agitó la mezcla de reacción resultante a 100 °C durante la noche y se controló mediante CCF. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación, dilución con acetato de etilo, extracción con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo, se combinó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 10 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 49 mg del producto deseado (rendimiento del 67 %). EM (ESI, m/z): 319,9 (MH⁺).

b) 5-*terc*-butil-3-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilpiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



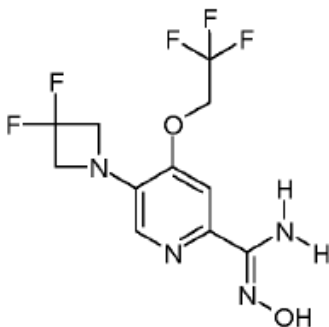
Se añadió a una solución de 5-*terc*-butil-3-(4-(ciclopropilmetoxi)-5-(metiltio)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (0,045 g, 141 μ mol, eq: 1,00) en DCM (1 ml) *m*-CPBA (63,1 mg, 282 μ mol, eq: 2,0). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y se controló mediante CL-EM. Solo conversión parcial a la sulfona y ningún material de partida más pero el producto mayor es el sulfóxido. La adición de *m*-CPBA (12,2 mg, 70,4 μ mol, eq: 0,5) a la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, el control mediante CL-EM mostró cambio en la conversión pero no total. De todos modos, se detuvo la reacción. Evaporación de los compuestos volátiles y se redisolvió el residuo en DMSO

para la purificación mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento dando 18,3 mg del producto deseado (rendimiento del 37 %). EM (ESI, m/z): 352,5 (MH⁺).

Ejemplo 44

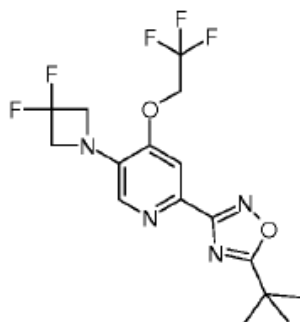
5-*tert*-butil-3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida



Se añadió a una solución de 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo, previamente descrito como ejemplo 15c (1 g, 3,41 mmol, eq: 1,00) en EtOH (16,6 ml) clorhidrato de hidroxilamina (261 mg, 156 μ mol, eq: 1,1) y trietilamina (380 mg, 524 μ l, 3,75 mmol, eq: 1,1). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C y se dejó durante media hora. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación, se añadió acetato de etilo y se extrajo la mezcla con NaHCO₃ saturado acuoso 1 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 1,09 g del compuesto deseado como un polvo blanco (rendimiento del 98 %). EM (ESI, m/z): 327,2 (MH⁺).

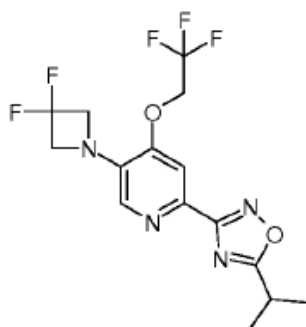
b) 5-*tert*-butil-3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida (0,08 g, 245 μ mol, eq: 1,00) en DMF seca (1,09 ml) bajo atmósfera de argón K₂CO₃ (37,3 mg, 270 μ mol, eq: 1,1) seguido de cloruro de pivaloilo (CAS 3282-30-2) (32,5 mg, 33,2 μ l, 270 μ mol, eq: 1,1). Se agitó la reacción a TA durante 45 min y se controló mediante CL-EM que mostró conversión completa al intermedio. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 120 °C y se controló mediante CL-EM que mostró conversión completa al producto deseado. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de acetato de etilo en heptano) dando 44 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento del 45 %). EM (ESI, m/z): 393,1 (MH⁺).

Ejemplo 45

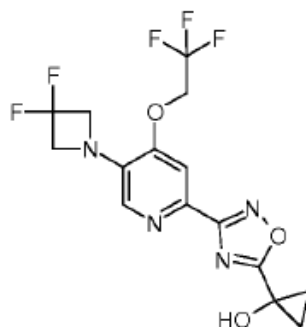
3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 44b, usando 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida y cloruro de isobutirilo (CAS 79-30-1) como materiales de partida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. EM (ESI, m/z): 379,1 (MH⁺).

Ejemplo 46

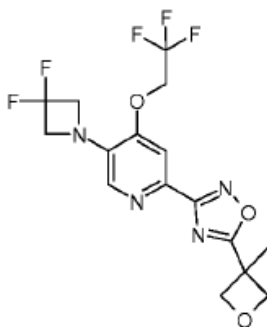
1-[3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol



Se añadió a una solución de ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (CAS 17994-25-1) (27,5 mg, 270 μ mol, eq: 1,1) en DMF (1,44 ml) CDI (43,7 mg, 270 μ mol, eq: 1,1) y se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 45 min, seguido de la adición de 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida, previamente descrita como ejemplo 44a (80 mg, 245 mol, eq: 1,00). A continuación, se agitó la reacción a TA durante 2 h y se supervisó mediante CL-EM que mostró el consumo completo del material de partida para formar el intermedio. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 130 °C y se dejó agitar durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se extrajo con agua. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) dando 41,7 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento del 43 %). EM (ESI, m/z): 393,4 (MH⁺).

Ejemplo 47

3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol



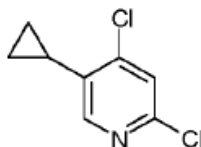
Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 46, usando ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (CAS 28562-68-7) y 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida como materiales de

partida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. EM (ESI, m/z): 407,5 (MH⁺).

Ejemplo 48

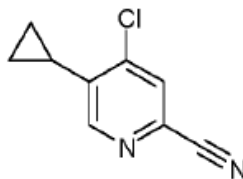
5 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 2,4-dicloro-5-ciclopropilpiridina



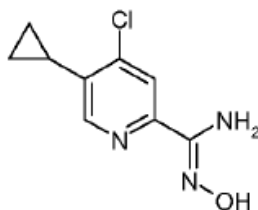
Se añadió a una solución de 5-bromo-2,4-dicloropiridina (CAS 849937-96-8) (22,95 g, 96,1 mmol, eq: 1,00) en tolueno (352 ml) y agua (48,0 ml) Pd(OAc)₂ (431 mg, 1,92 mmol, eq: 0,02), butildi-1-adamantilfosfina (1,03 g, 2,88 mmol, eq: 0,03), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (CAS 1065010-87-8) (14,9 g, 101 mmol, eq: 1,05) y Cs₂CO₃ (62,6 g, 192 mmol, eq: 2,0). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 110 °C durante la noche y se controló mediante CCF. Se descubrió que la reacción estaba solo parcialmente completa así que se añadieron 0,5 equivalentes más (7,5 g) de ciclopropiltrifluoroborato de potasio (3 veces). Se concentró a vacío la mezcla de reacción, a continuación, se diluyó con acetato de etilo y se vertió la solución en un embudo de decantación. Extracción con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Cromatografía ultrarrápida con una columna de 330 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo dando 7,39 g del producto deseado (rendimiento del 40 %). EM (ESI, m/z): 188,2 (M).

b) 4-cloro-5-ciclopropilpicolinonitrilo



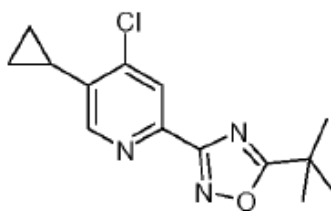
Se añadió a una solución de 2,4-dicloro-5-ciclopropilpiridina (7,35 g, 39,1 mmol, eq: 1,00) disuelta en DMF seca (130 ml), dppf (1,73 g, 3,13 mmol, eq: 0,08) seguido de dicianocinc (2,75 g, 23,5 mmol, eq: 0,6) y Pd₂dba₃ (1,95 mmol, eq: 0,05). Se agitó la reacción a 100 °C durante 2 h, controlada mediante CCF. Se filtró la mezcla de reacción sobre una almohadilla de Celite, se diluyó el filtrado con acetato de etilo, extracción con agua, se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Purificación con una columna de 330 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y EtOAc dando 6,82 g del compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento del 97 %). EM (ESI, m/z): 179,2 (MH⁺).

c) 4-cloro-5-ciclopropil-N'-hidroxipicolinimidamida



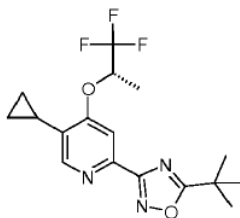
Se añadió a una solución de 4-cloro-5-ciclopropilpicolinonitrilo (3,2 g, 17,9 mmol, eq: 1,00) en EtOH (120 ml) clorhidrato de hidroxilamina (1,87 g, 26,9 mmol, eq: 1,5) y trietilamina (5 ml, 35,8 mmol, eq: 2,0). Se calentó la reacción a 90 °C y se supervisó con CL-EM. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación, se diluyó con DCM y se extrajo la mezcla con solución saturada de NaHCO₃ acuoso. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un sólido cristalino blanco (rendimiento del 96 %). EM (ESI, m/z): 212,5 (MH⁺).

d) 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 4-cloro-5-ciclopropil-N'-hidroxipicolinimidamida (3,64 g, 17,2 mmol, eq: 1,00) en DMF seca (115 ml) cloruro de pivaloilo (CAS 3283-30-2) (2,7 g, 2,75 ml, 22,4 mmol, eq: 1,3) y trietilamina (4,79 ml, 34,4 mmol, eq: 2,0). Se agitó la reacción a TA 30 min. La CL-EM mostró formación del intermedio. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante la noche. Se evaporó parcialmente el disolvente, a continuación, se extrajo el producto en bruto con acetato de etilo y solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La columna sobre columna de SiO₂ usando MPLC ISCO con un gradiente de acetato de etilo en heptano dio el producto del título como un aceite viscoso amarillo (rendimiento del 77 %). EM (ESI, *m/z*): 278,6 (MH⁺).

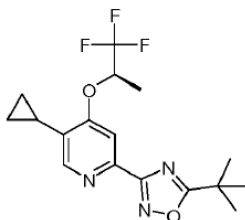
e) 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (0,05 g, 180 μmol, eq: 1,00) en DMF seca (1,5 ml) (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAS 3539-97-7) (30,8 mg, 270 μmol, eq: 1,5) seguido de NaH (10,8 mg, 270 μmol, eq: 1,5). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 min, a continuación, se agitó bajo radiación de microondas durante 30 min a 100 °C y se supervisó mediante CL-EM. Se desactivó la mezcla de reacción con agua y se purificó directamente mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento dando 44,2 mg del producto deseado (rendimiento del 69 %). EM (ESI, *m/z*): 356,5 (MH⁺).

Ejemplo 49

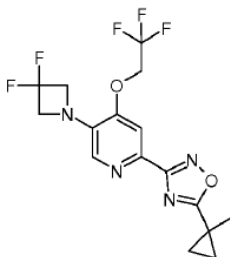
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (al 75 % en TBME) (CAS 17628-73-8) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 356,5 (MH⁺).

Ejemplo 50

3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol

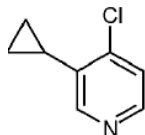


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 46, usando ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (CAS 6914-76-7) y 5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida como materiales de partida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. EM (ESI, m/z): 391,1 (MH⁺).

Ejemplo 51

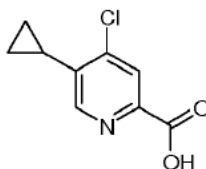
3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 4-cloro-3-ciclopropilpiridina



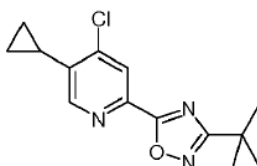
Se añadió a una solución de 3-bromo-4-cloropiridina (7,1 g, 36,9 mmol, eq: 1,00) en tolueno/agua (153 ml/18 ml) ciclopropiltrifluoroborato de potasio (CAS 1065010-87-8) (8,41 g, 38,7 mmol, eq: 1,05), acetato de paladio (II) (331 mg, 1,48 mmol, eq: 0,04), carbonato de cesio (30,1 g, 92,2 mmol, eq: 2,5) y butildi-1-adamantilfosfina (661 mg, 1,84 mmol, eq: 0,05). Se agitó la reacción a 115 °C durante la noche bajo argón. La CL-EM mostró producto. Extracción con agua/acetato de etilo (3 veces). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó. La columna sobre SiO₂ con un gradiente de heptano/acetato de etilo dio 3,8 g del compuesto deseado como un aceite amarillo (rendimiento del 67 %). EM (ESI, m/z): 154,0 (MH⁺).

b) Ácido 4-cloro-5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico



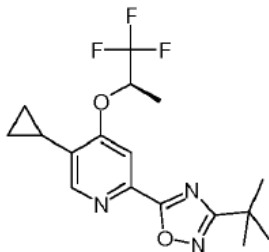
Se añadió lentamente a una solución de N,N-dimetiletanolamina (2,18 g, 2,46 ml, 24,4 mmol, eq: 2,5) en hexano a -15 °C bajo argón BuLi 1,6 M en hexano (30,5 ml, 48,8 mmol, eq: 5,0). Se agitó la reacción a -15 °C durante 20 min. Se enfrió la reacción hasta -78 °C antes de la adición de 4-cloro-3-ciclopropilpiridina (1,5 g, 9,77 mmol, eq: 1,0). Se agitó la reacción 1 h a -78 °C antes de la adición de perlititas de hielo seco. Se dejó que la reacción alcanzara lentamente -20 °C. La CL-EM confirmó la formación de producto. Se desactivó con agua la reacción y se agitó 5 min. Extracción con solución acuosa de HCl 4 M y acetato de etilo (3 veces). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un aceite amarillo. Se vertió éter dietílico en el producto en bruto, dando una suspensión blanca, y se colocó en el refrigerador. Filtración y se lavó con éter. Se concentraron las aguas residuales y de nuevo se añadió éter. Se filtró el precipitado y se secó bajo alto vacío dando 850 mg del compuesto del título como polvo blanco (rendimiento del 44 %). EM (ESI, m/z): 196,0 (MH⁻).

c) 3-*tert*-butil-5-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de ácido 4-cloro-5-ciclopropilpícolínico (300 mg, 1,52 mmol, eq: 1,00) en DMF seca (6 ml) CDI (369 mg, 2,28 mmol, eq 1,5) y se agitó la reacción durante 30 min a TA. A continuación, se añadió N'-hidroxipivalimidamida (CAS 42956-75-2) (265 mg, 2,28 mmol, eq: 1,5), se agitó durante 1 h a TA y se calentó a 100 °C durante la noche. Se controló la mezcla de reacción mediante CL-EM. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se logró la extracción con NaHCO₃ 1 M, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 g, eluyente: heptano/acetato de etilo) dando 100 mg del compuesto del título como un líquido amarillo claro (rendimiento del 23 %). EM (ESI, *m/z*): 278,4 (MH⁺).

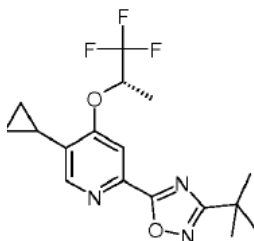
d) 3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 3-*tert*-butil-5-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (48 mg, 173 μmol, eq: 1,00) en DMF seca (100 ml) (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (84,5 mg, 518 μmol, eq: 3,0) (CAS 17628-73-8) y NaH (20,7 mg, 518 μmol, eq: 3,0) y se agitó la reacción a TA durante 30 min. A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 30 min en el microondas. Se purificó directamente la reacción mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento dando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI, *m/z*): 356,3 (MH⁺).

Ejemplo 52

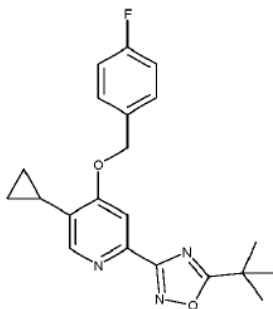
3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 51d, usando 3-*tert*-butil-5-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAS 3539-97-7) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 356,4 (MH⁺).

Ejemplo 53

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(4-fluorofenil)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

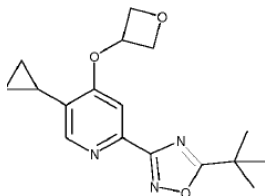


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (4-fluorofenil)metanol (CAS 459-56-3) como materiales de partida, y se

purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 368,6 (MH⁺).

Ejemplo 54

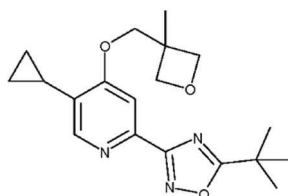
5 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



10 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y oxetan-3-ol (CAS 7748-36-9) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 316,5 (MH⁺).

Ejemplo 55

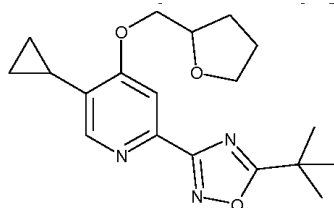
15 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



20 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (3-metiloxetan-3-il)metanol (CAS 3143-02-0) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 344,5 (MH⁺).

Ejemplo 56

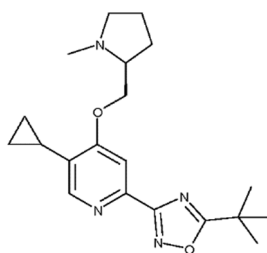
25 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



30 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (tetrahidrofuran-2-il)metanol (CAS 97-99-4) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 344,6 (MH⁺).

Ejemplo 57

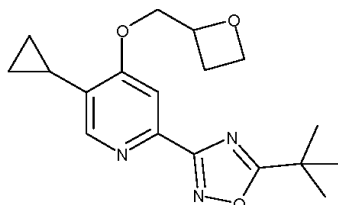
35 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (CAS 34381-71-0) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 357,2 (MH⁺).

Ejemplo 58

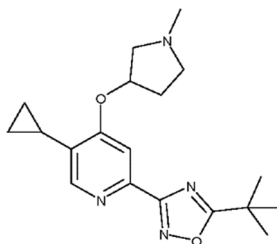
5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y oxetan-2-ilmetanol (CAS 61266-70-4) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 330,5 (MH⁺).

Ejemplo 59

5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

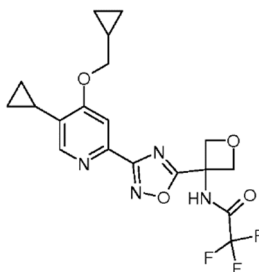


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-metilpirrolidin-3-ol (CAS 13220-33-2) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 343,5 (MH⁺).

Ejemplo 60

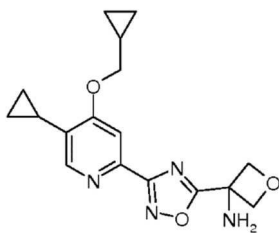
3-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-amina

a) N-(3-(3-(5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)oxetan-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 9b, usando ácido 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)oxetano-3-carboxílico (CAS 1392072-19-3) y 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxipicolinimidamida como materiales de partida. Se evaporó la DMF, se redisolvió el residuo en acetato de etilo y se vertió en un embudo de decantación, extracción con NaHCO₃ acuoso 1 M, fase orgánica secada sobre Na₂SO₄ y evaporada hasta sequedad. Cromatografía ultrarrápida con columna de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo. EM (ESI, *m/z*): 425,2 (MH⁺).

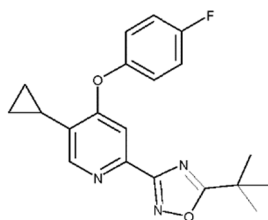
b) 3-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-amina



Se agitó una solución de N-(3-(3-(5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxil)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)oxetan-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,06 g, 141 μ mol, eq: 1,00) en amoníaco 7 N en MeOH (1,01 ml, 7,07 mmol, eq: 50,0) a 100 °C durante 30 min bajo radiación de microondas y se supervisó la reacción mediante CL-EM. Cuando se completó la reacción, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se redisolvió el residuo en DMF. Se realizó la purificación mediante HPLC preparativa sin ningún procedimiento de tratamiento y dio 9 mg del producto deseado. EM (ESI, m/z): 329,4 (MH⁺).

Ejemplo 61

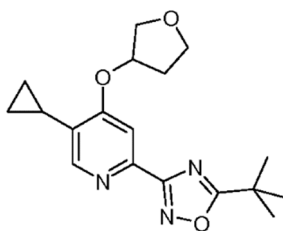
5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 4-fluorofenol (CAS 371-41-5) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 354,5 (MH⁺).

Ejemplo 62

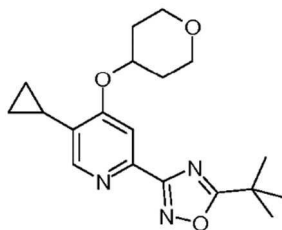
5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y tetrahidrofuran-3-ol (CAS 453-20-3) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 330,5 (MH⁺).

Ejemplo 63

5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

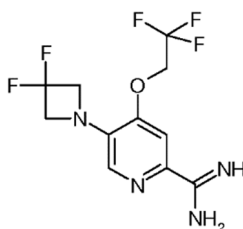


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y tetrahidro-2H-piran-4-ol (CAS 2081-44-9) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 344,5 (MH⁺).

Ejemplo 64

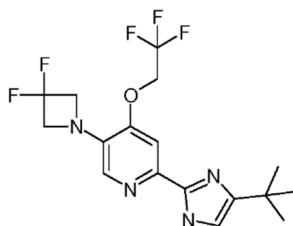
2-(5-*tert*-butil-1H-imidazol-2-il)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

a) 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida



Se añadió a una solución de cloruro de amonio (47,4 mg, 887 μ mol, eq: 2) en tolueno (0,56 ml) a 0 °C durante 10 minutos trimetilamonio (443 μ l, 887 μ mol, eq: 2,0). A continuación, se llevó la reacción a TA durante 20 minutos. A continuación, se añadió 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo (130 mg, 443 μ mol, eq: 1,00), previamente descrito como ejemplo 15c, disuelto en tolueno y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C y se agitó durante 1 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se desactivó con agua y se vertió en una suspensión de DCM/sílice. Esto se filtró a continuación y se lavó rápidamente con metanol para dar 250 mg de un sólido amarillo. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂, 10 g, gradiente de metanol en DCM, dando 21 mg del compuesto del título como un polvo amarillo claro (rendimiento del 15 %). EM (ESI, m/z): 311,4 (MH⁺).

b) 2-(5-*tert*-butil-1H-imidazol-2-il)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

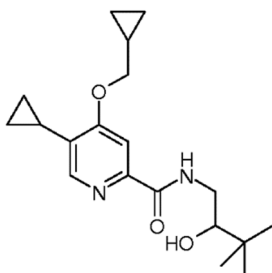


Se combinaron 5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida (20 mg, 64,5 μ mol, eq: 1,00), 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (24,2 mg, 18,2 μ l, 135 μ mol, eq: 2,1) y DBU (49,1 mg, 48,6 μ l, 322 μ mol, eq: 5,0) con etanol (0,77 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 115 °C y se agitó durante la noche. Se purificó el material en bruto mediante HPLC preparativa dando 5 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento del 19 %). EM (ESI, m/z): 391,5 (MH⁺).

Ejemplo 65

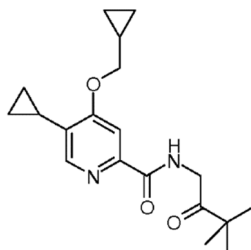
5-*tert*-butil-2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,3-oxazol

a) 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)picolinamida



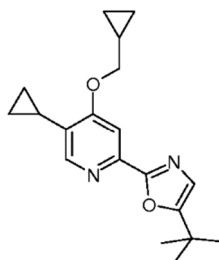
Se añadió a una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico, previamente descrito como ejemplo 1e, (200 mg, 0,857 mmol, eq: 1,00) en 8,5 ml de DCM, HATU (158 mg, 1,03 mmol, eq: 1,2) y DIPEA (449 µl, 2,57 mmol, eq: 3,0). Se agitó la reacción 15 min a 40 °C, a continuación, se añadió clorhidrato de 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ol (158 mg, 1,03 mmol, eq: 1,2) (CAS 1438-15-9). Se agitó la reacción 2 h a 40 °C. Extracción con DCM/solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó. La columna sobre SiO₂ con un gradiente de heptano/acetato de etilo dio 126 mg del compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (rendimiento del 44 %). EM (ESI, *m/z*): 333,5 (MH⁺).

b) 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)picolinamida



Se añadió a una solución de 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)picolinamida (125 mg, 0,376 mmol, eq: 1,00) en DCM (3,8 ml), peryodinano de Dess-Martin (181 mg, 0,414 mmol, eq: 1,1) y se agitó la reacción durante la noche a TA. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Se añadió solución de tiosulfato de sodio al producto en bruto y se agitó durante 10 min antes de la extracción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. La columna sobre SiO₂ con un gradiente de heptano/acetato de etilo dio 116 mg del compuesto del título como un sólido ceroso blanco (rendimiento del 93 %). EM (ESI, *m/z*): 331,5 (MH⁺).

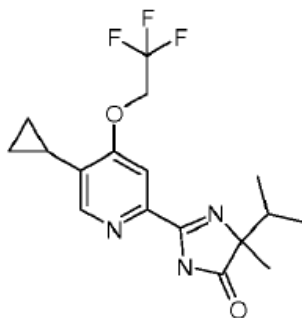
c) 5-*terc*-butil-2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,3-oxazol



Se disolvió hexacloroetano en acetonitrilo anhidro. A continuación, se disolvió 5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)picolinamida en acetonitrilo y se añadió. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió trietilamina seguida de trifenilfosfina. Se eliminó el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. La CL-EM mostró que quedaba algo de SM. Se añadieron otros 3 eq. de hexacloroetano, trietilamina y finalmente trifenilfosfina a 0 °C. Se evaporó el acetonitrilo y se extrajo el producto en bruto con DCM/salmuera 3 veces. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Columna sobre SiO₂ con un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar 14 mg del compuesto del título (rendimiento del 60 %). EM (ESI, *m/z*): 313,5 (MH⁺).

Ejemplo 66

2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-4-propan-2-il-1*H*-imidazol-5-ona

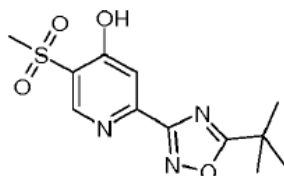


Se había añadido al ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico, previamente descrito como ejemplo 7e, (100 mg, 383 μ mol, eq: 1,00) en 1,2-dicloroetano (1,91 ml) cloruro de tionilo (68,3 mg, 41,9 μ l, 574 μ mol, eq: 1,5). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C y se dejó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se usó el producto inmediatamente en la siguiente etapa y se disolvió en THF (526 μ l). Se añadió una mezcla de 2-amino-2,3-dimetilbutanamida (46,6 mg, 358 μ mol, eq: 1,00) y trietilamina (36,2 mg, 49,8 μ l, 358 μ mol, eq: 1,0) en 130 μ l de tetrahidrofurano y se agitó la reacción 4 h a TA. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron a vacío para dar un sólido que se usó inmediatamente en la siguiente etapa y se disolvió en THF (536 μ l). Esto se añadió a una solución de hidróxido de potasio (40,3 mg, 718 μ mol, eq: 2,0) y agua (15 μ l) y se sometió a reflujo la reacción durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas antes de secarse sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) dando 43 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 34 %). EM (ESI, m/z): 356,1 (MH⁺).

Ejemplo 67

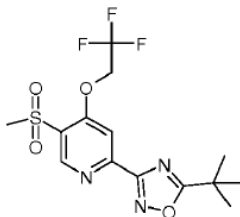
5-*tert*-butil-3-[5-metilsulfonyl-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(metilsulfonyl)piridin-4-ol



Se añadió a una solución de 5-*tert*-butil-3-(4-(ciclopropilmetoxi)-5-(metilsulfonyl)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol, descrito como ejemplo 43 (330 mg, 939 μ mol, eq: 1,00) en DCM seco (5 ml) bajo una atmósfera de argón, solución de BBr_3 1 M en DCM (1,88 ml, 1,88 mmol, eq: 2,0). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y se supervisó mediante CL-EM hasta conversión completa. Se desactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua, se agitó durante 10 min y, a continuación, se vertió la mezcla en un embudo de decantación y se ajustó el pH a 7 y se extrajo con DCM y, a continuación, acetato de etilo. Se secaron todas las capas orgánicas sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad dando 140 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 50 %). EM (ESI, m/z): 296,4 (MH⁻).

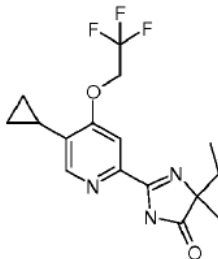
b) 5-*tert*-butil-3-[5-metilsulfonyl-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadieron a una solución de 2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-(metilsulfonyl)piridin-4-ol (40 mg, 135 μ mol, eq: 1,00) en DMF (1 ml), Cs_2CO_3 (65,7 mg, 202 μ mol, eq: 1,5) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (CAS 6226-25-1) (62,4 mg, 38,8 μ l, 269 μ mol, eq: 2,0). Se calentó la reacción a 90 °C durante 1,5 h en el microondas y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 380,5 (MH⁺).

Ejemplo 68**2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-etil-4-metil-1H-imidazol-5-ona**

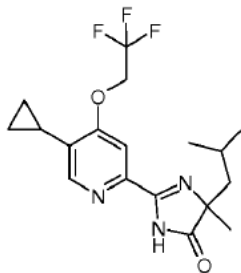
5



10 Se sintetizó el compuesto del título de una manera similar que en el ejemplo 66, usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (eq: 1,0), previamente descrito como ejemplo 7e, con CDI (eq: 1,1), DIPEA (eq: 2,2) y cloruro de 1-amino-2-metil-1-oxobutan-2-aminio (CAS 18305-22-1) como materiales de partida para la etapa de acoplamiento de amida. EM (ESI, m/z): 342,1 (MH⁺).

Ejemplo 69**2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-4-(2-metilpropil)-1H-imidazol-5-ona**

15



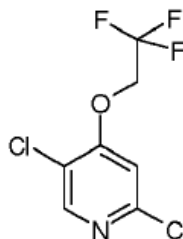
20 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 68, usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (eq: 1,0), previamente descrito como ejemplo 7e, con CDI (eq: 1,1), DIPEA (eq: 2,2) y 2-amino-2,4-dimetilpentanamida (CAS 113509-60-7) como materiales de partida para la etapa de acoplamiento de amida. EM (ESI, m/z): 370,5 (MH⁺).

Ejemplo 70

25

5-terc-butil-3-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

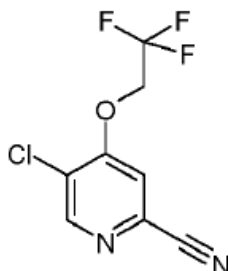
a) 2,5-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



30

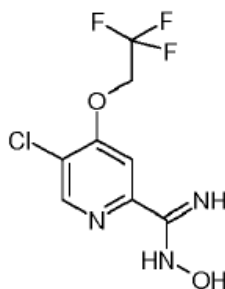
35 Se añadieron a una solución de 2,5-dicloropiridin-4-ol (CAS 847664-65-7) (5 g, 30,5 mmol, eq: 1,00) en DMF (51 ml), carbonato de cesio (14,9 g, 45,7 mmol, eq: 1,5) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (6,59 ml, 45,7 mmol, eq: 1,5). Se calentó la reacción a 90 °C durante la noche. Se filtró la reacción para eliminar el Cs₂CO₃ (la torta se lavó con acetato de etilo) y se evaporó el disolvente. Extracción del producto en bruto usando acetato de etilo/agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La columna sobre SiO₂ usando MPLC ISCO con un gradiente de heptano/acetato de etilo dio 6,64 g del compuesto del título como un sólido blanquecino (rendimiento del 88 %). EM (ESI, m/z): 246,3 (MH⁺).

b) 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo

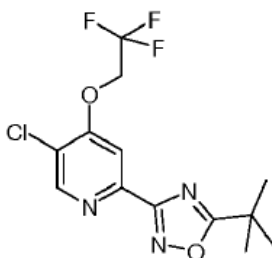


Se combinaron 2,5-dicloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (4 g, 16,3 mmol, eq: 1,00), dicianocinc (2,1 g, 17,9 mmol, eq: 1,1), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (721 mg, 1,3 mmol, eq: 0,08) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (744 mg, 0,813 mmol, eq: 0,05) en DMF y se calentó la reacción a 100 °C 2 días. Evaporación del disolvente, extracción con acetato de etilo/solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica secada sobre sulfato de sodio y evaporada. La columna sobre SiO_2 con MPLC ISCO con un gradiente de heptano/acetato de etilo dio 2,1 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 54 %). EM (ESI, m/z): 237,3 (MH⁺).

c) 5-cloro-N-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida



Se añadieron a una solución de 5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo (200 mg, 0,845 mmol, eq: 1,00) en EtOH (5,6 ml), clorhidrato de hidroxilamina (65 mg, 0,93 mmol, eq: 1,1) y trietilamina (128 mg, 1,27 mmol, eq: 1,5). Se calentó la reacción con microondas 30 min a 80 °C y se supervisó con CL-EM. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación, se añadió DCM y se extrajo la mezcla con solución saturada de NaHCO_3 acuosa. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar 223 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento del 97 %). EM (ESI, m/z): 270,4 (MH⁺).

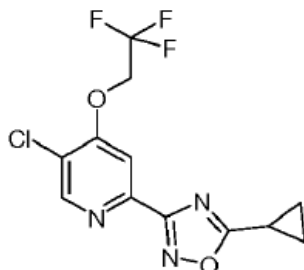
d) 5-*terc*-butil-3-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

Se añadió a una solución de 5-cloro-N-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida (0,1 g, 371 μmol , eq: 1,00) en DMF seca (2,5 ml) bajo atmósfera de argón, DIPEA (130 μl , 742 μmol , eq: 2,0) seguido de cloruro de pivaloilo (CAS 3282-30-2) (53,7 mg, 54,8 μl , 445 μmol , eq: 1,2). Se agitó la reacción a TA durante 45 min y se controló mediante CL-EM que mostró conversión completa al intermedio. Se calentó la mezcla de reacción con microondas 30 min a 120 °C y se controló mediante CL-EM que mostró conversión completa al producto deseado. Se evaporó el disolvente y se diluyó el producto en bruto con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con solución saturada acuosa de NaHCO_3 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20 g, gradiente de acetato de etilo en heptano), dio 92 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento del 73 %). EM (ESI, m/z): 336,4

(MH⁺).

Ejemplo 71

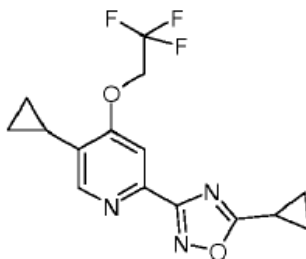
5 3-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol



10 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 70d, usando 5-cloro-N-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida y ácido ciclopropanocarboxílico (CAS 1759-53-1) como materiales de partida, con HATU (eq: 1,2) y DIPEA (eq: 2,0), y se calentó con microondas 30 min a 120 °C. EM (ESI, *m/z*): 320,4 (MH⁺).

Ejemplo 72

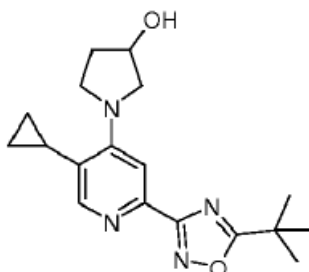
15 5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



20 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 33b, usando 5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinimidamida y cloruro de ciclopropanocarbonilo (CAS 4023-34-1) como materiales de partida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. EM (ESI, *m/z*): 326,6 (MH⁺).

Ejemplo 73

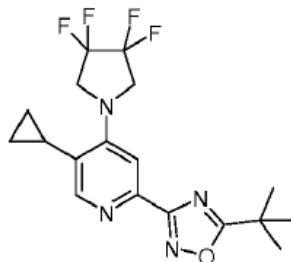
25 1-[2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]pirrolidin-3-ol



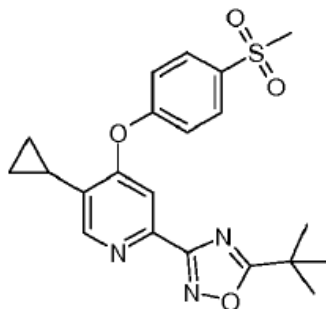
30 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-pirrolidinol (CAS 40499-83-0) (eq: 2,0) como materiales de partida en NMP con K₂CO₃ (eq: 3,0), se calentó 1 h 30 min a 200 °C con microondas, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 329,6 (MH⁺).

Ejemplo 74

35

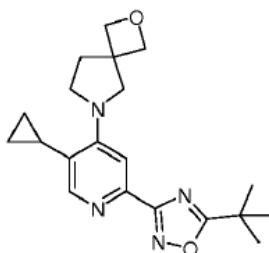
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

- 5 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (CAS 1810-13-5) (eq: 2,0) como materiales de partida en sulfolano con K₂CO₃ (eq: 3,0), se calentó 2 h a 180 °C con microondas, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 385,6 (MH⁺).

Ejemplo 75**5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(4-metilsulfonilfenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol**

- 15 Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 4-metilsulfonilfenol (CAS 14763-60-1) (eq: 1,2) como materiales de partida en NMP, se calentó 1 h a 180 °C con microondas, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 414,6 (MH⁺).

20

Ejemplo 76**7-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]-2-oxa-7-azaespiro[3.4]octano**

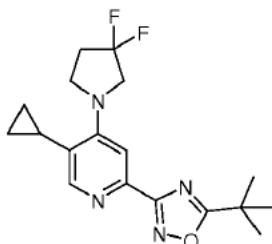
25

- Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano (CAS 220290-68-6) (eq: 2,0) como materiales de partida en NMP con K₂CO₃ (eq: 3,0), se calentó 1 h 30 min a 200 °C con microondas, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 355,6 (MH⁺).

30

Ejemplo 77**5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol**

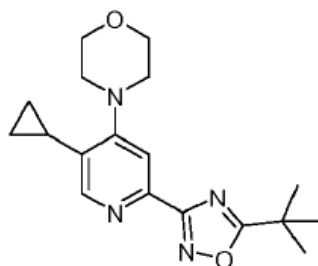
35



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (CAS 163457-23-6) (eq: 2,0) como materiales de partida en sulfolano con K₂CO₃ (eq: 3,0), se calentó 30 min a 220 °C con microondas, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 349,6 (MH⁺).

Ejemplo 78

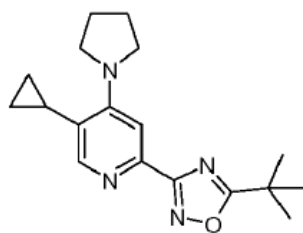
4-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]morfolina



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y morfolina (CAS 110-91-8) (eq: 1,2) como materiales de partida en DMSO con CsF (eq: 1) y trietilamina (eq: 2,0), se calentó 24 h a 150 °C, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 329,6 (MH⁺).

Ejemplo 79

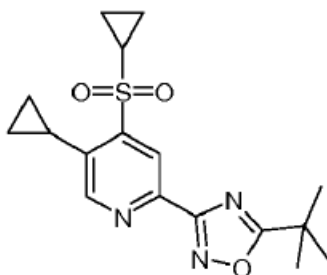
5-*tert*-butil-3-(5-ciclopropil-4-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y pirrolidina (CAS 123-75-1) (eq: 2) como materiales de partida en NMP con K₂CO₃ (eq: 3,0), se calentó 1 h 30 min a 200 °C con microondas, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 313,3 (MH⁺).

Ejemplo 80

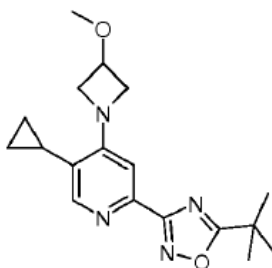
5-*tert*-butil-3-(5-ciclopropil-4-ciclopropilsulfonilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (50 mg, 0,18 mmol), previamente descrita como ejemplo 48d, en DMA (2 ml) en un frasco de microondas, ciclopropanosulfonato de sodio (CAS 910209-21-1) (46,1 mg, 0,36 mmol, eq: 2,0) y DMAP (44 mg, 0,36 mmol, eq: 2,0). Se selló el tubo y se calentó la reacción 2 días a 140 °C. Se evaporó DMA. A continuación, se extrajo el producto en bruto con acetato de etilo/solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La columna sobre SiO₂ con un gradiente de acetato de etilo/heptano dio 37 mg del compuesto del título como aceite viscoso incoloro (rendimiento del 59 %). EM (ESI, *m/z*): 348,6 (MH⁺).

Ejemplo 81

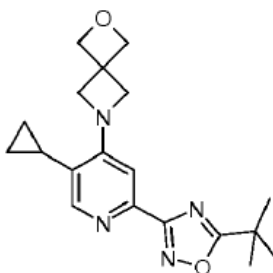
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-metoxiazetidina (CAS 110925-17-2) (eq: 2,0) como materiales de partida en etilenglicol con Cs₂CO₃ (eq: 3,0), se calentó 6 h a 100 °C, y se purificó mediante HPLC preparativa después de la filtración. EM (ESI, *m/z*): 329,6 (MH⁺).

Ejemplo 82

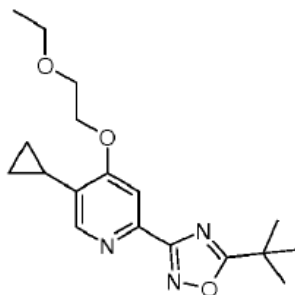
6-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (CAS 174-78-7) (eq: 2) como materiales de partida en etilenglicol con Cs₂CO₃ (eq: 3), se calentó 6 h a 100 °C, y se purificó mediante HPLC preparativa después de la filtración. EM (ESI, *m/z*): 341,6 (MH⁺).

Ejemplo 83

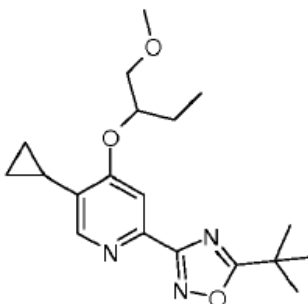
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 2-etoxietanol (CAS 110-80-5) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 332,6 (MH⁺).

Ejemplo 84

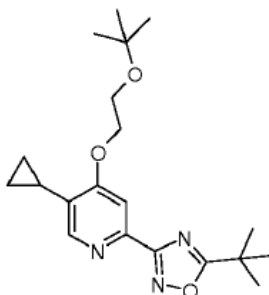
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metoxibutan-2-iloxy)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-metoxibutan-2-ol (CAS 53778-73-7) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 346,6 (MH⁺).

Ejemplo 85

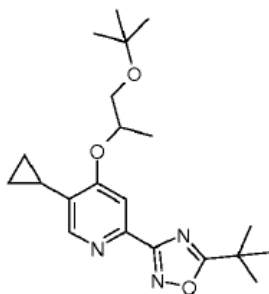
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[2-[(2-metilpropan-2-il)oxi]etoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y éter mono-*tert*-butilico de etilenglicol (CAS 7580-85-0) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 360,7 (MH⁺).

Ejemplo 86

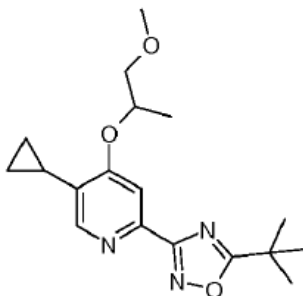
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxi]propan-2-iloxy]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-*tert*-butoxiopropan-2-ol (CAS 57018-52-7) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 374,8 (MH⁺).

Ejemplo 87

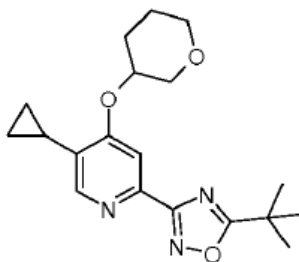
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metoxipropan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-metoxipropan-2-ol (CAS 107-98-2) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 332,7 (MH⁺).

Ejemplo 88

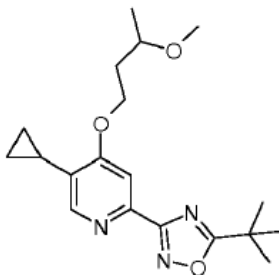
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y tetrahidropiran-3-ol (CAS 19752-84-2) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 344,6 (MH⁺).

Ejemplo 89

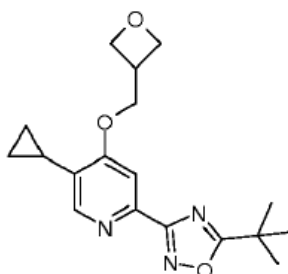
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metoxibutoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-metoxibutanol (CAS 2517-43-3) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 346,6 (MH⁺).

Ejemplo 90

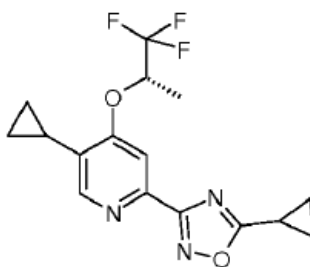
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-oxetanometanol (CAS 6246-06-6) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 330,6 (MH⁺).

Ejemplo 91

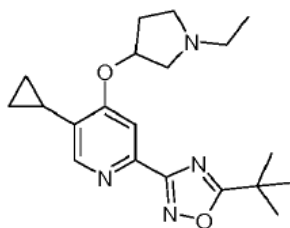
5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 33b, usando (S,Z)-5-ciclopropil-N'-hidroxi-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)picolinimidamida (preparada de manera análoga al ejemplo 33a pero con (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol para el primer ejemplo 7a) y cloruro de isobutirilo (CAS 79-30-1) como materiales de partida, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. EM (ESI, m/z): 340,1 (MH⁺).

Ejemplo 92

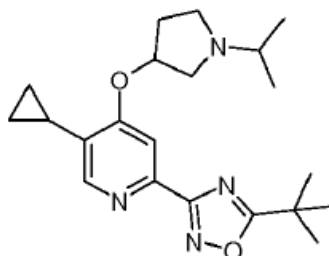
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-etilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-etil-3-pirrolidinol (CAS 30727-14-1) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 357,6 (MH⁺).

Ejemplo 93

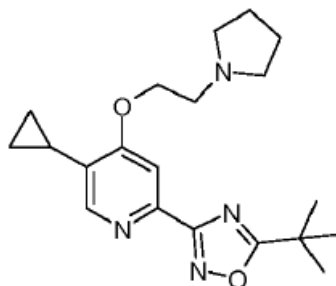
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-propan-2-ilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-isopropilpirrolidinol (CAS 42729-56-6) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 371,7 (MH⁺).

Ejemplo 94

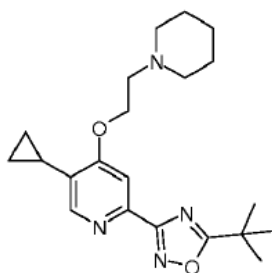
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (CAS 2955-88-6) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 357,6 (MH⁺).

Ejemplo 95

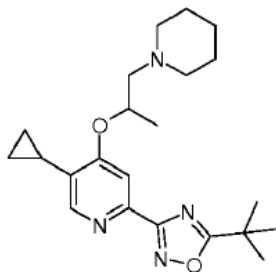
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-piperidin-1-iletoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-(2-hidroxietil)piperidina (CAS 3040-44-6) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 371,7 (MH⁺).

Ejemplo 96

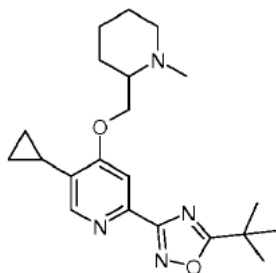
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-piperidin-1-ilpropan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y alfa-metil-1-piperidinaetanol (CAS 934-90-7) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 385,7 (MH⁺).

Ejemplo 97

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

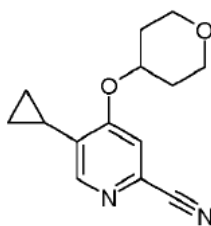


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-metil-2-piperidinametanol (CAS 20845-34-5) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 371,7 (MH⁺).

Ejemplo 98

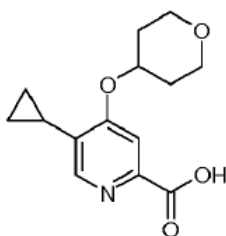
2-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol

a) 5-ciclopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)picolinonitrilo



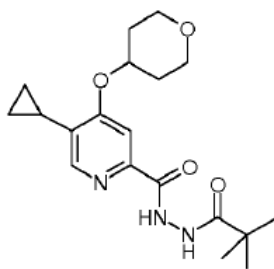
Se añadió a una solución de 4-cloro-5-ciclopropilpicolinonitrilo (300 mg, 1,68 mmol, eq: 1,00), previamente descrito como ejemplo 48b, en DMF seca (11 ml) con tetrahidro-2H-piran-4-ol (CAS 2081-44-9) (189 mg, 176 μ l, 1,85 mmol, eq: 1,1), NaH (60 % en aceite, 73,9 mg, 1,85 mmol, eq: 1,1). Se agitó la reacción a TA 15 min, a continuación, 30 min a 110 °C con microondas. Se evaporó parcialmente el disolvente. Extracción con acetato de etilo/solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó. La columna sobre SiO₂ usando MPLC ISCO con un gradiente de heptano/acetato de etilo dio 245 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino (rendimiento del 59 %). EM (ESI, *m/z*): 245,6 (MH⁺).

b) ácido 5-ciclopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)picolínico



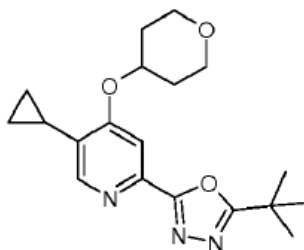
Se disolvió 5-ciclopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)picolinonitrilo (240 mg, 0,982 mmol, eq: 1,00) en solución acuosa de HCl al 25 % (9 ml). Se calentó la reacción a 110 °C. Después de 3 h la reacción estaba completa y se enfrió hasta TA. Se neutralizó el HCl usando solución acuosa de NaOH 6 M seguido de perlitas de NaOH. A continuación, se ajustó el pH a 1-2 con HCl 2 M. Se filtró el precipitado formado para dar 140 mg del compuesto del título como un polvo amarillo claro (rendimiento del 54 %). EM (ESI, *m/z*): 264,6 (MH⁺).

c) 5-Ciclopropil-N'-pivaloil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)picolinohidracida



Se había añadido al ácido 5-ciclopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)picolínico (70 mg, 266 μ mol, eq: 1,00) en 1,2-dicloroetano (1,33 ml) cloruro de tionilo (47,4 mg, 29,1 μ l, 399 μ mol, eq: 1,5). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C y se dejó a reflujo durante 3 h. La reacción estaba completa y se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se usó el producto inmediatamente en la siguiente etapa y se disolvió en THF (391 μ l) para hacerse reaccionar con pivalohidracida (35,0 mg, 292 μ mol, eq: 1,1) y trietilamina (40,4 mg, 55,6 μ l, 399 μ mol, eq: 1,5) a TA durante la noche. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se vertió en solución acuosa de NaHCO₃ (1 M). A continuación, se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron a vacío para usarse como un producto en bruto. EM (ESI, *m/z*): 362,6 (MH⁺).

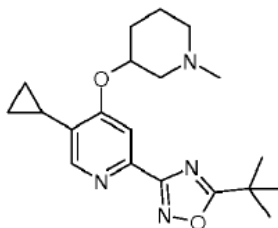
d) 2-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol



Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (97,7 mg, 58,5 μ l, 346 μ mol, eq: 1,5) a una solución de óxido de trifenilfosfina (193 mg, 692 μ mol, eq: 3,0) en DCM seco (0,231 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos a esta temperatura antes de ajustarse a temperatura ambiente y se añadió 5-ciclopropil-N'-pivaloil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)picolinohidracida (83,4 mg, 231 μ mol, eq: 1,00), en primer lugar, secada de forma azeotrópica con tolueno. A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos adicionales a TA antes de que la supervisión por medio de CL-EM mostrase que la reacción estaba completa. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. A continuación, se volvió a extraer la capa acuosa con DCM antes de que se combinaran, secaran y concentraran a vacío las capas orgánicas. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar 33,9 mg del compuesto del título (rendimiento del 42 %). EM (ESI, *m/z*): 344,6 (MH⁺).

Ejemplo 99

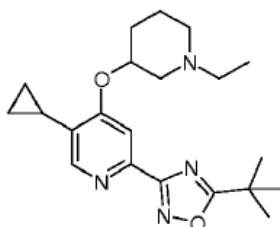
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metilpiperidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-hidroxi-N-metilpiperidina (CAS 3554-74-3) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 357,7 (MH⁺).

Ejemplo 100

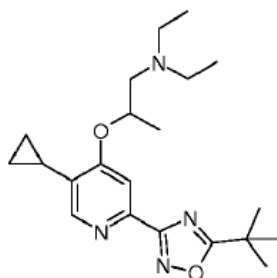
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-etilpiperidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-hidroxi-N-etilpiperidina (CAS 13444-24-1) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 371,7 (MH⁺).

Ejemplo 101

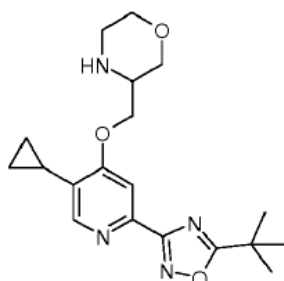
2-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oxi-N,N-dietilpropan-1-amina



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 1-dietilamino-2-propanol (CAS 4402-32-8) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 373,7 (MH⁺).

Ejemplo 102

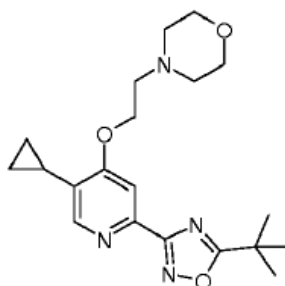
3-[[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oximetil]morfolina



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-hidroximetilmorfolina (CAS 103003-01-6) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 359,6 (MH⁺).

Ejemplo 103

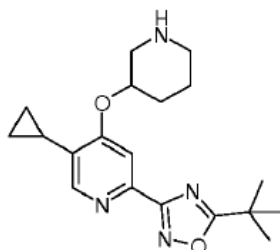
4-[2-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oxietil]morfolina



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y N-(2-hidroxietil)morfolina (CAS 622-40-2) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 373,7 (MH⁺).

Ejemplo 104

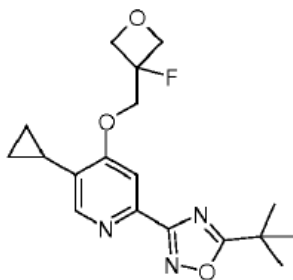
5-*tert*-butil-3-(5-ciclopropil-4-piperidin-3-iloxipiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (R,S)-Boc-3-hidroxipiperidina (CAS 85275-45-2) como materiales de partida. A continuación, se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se usó el producto en bruto y se disolvió directamente en HCl (4 M) en dioxano y se agitó a TA durante 2 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa después de la evaporación del disolvente. EM (ESI, *m/z*): 343,7 (MH⁺).

Ejemplo 105

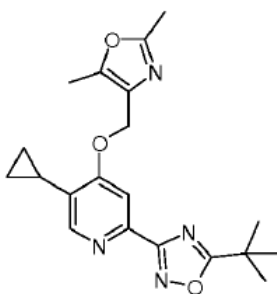
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(3-fluorooxetan-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (3-fluorooxetano)metanol (CAS 865451-85-0) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 348,5 (MH⁺).

Ejemplo 106

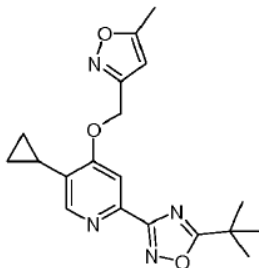
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (2,5-dimetiloxazol-4-il)metanol (CAS 92901-94-5) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 369,6 (MH⁺).

Ejemplo 107

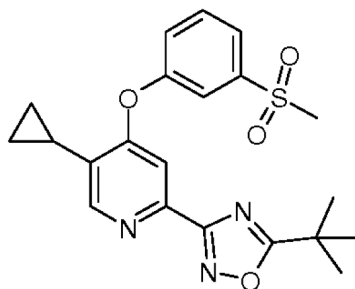
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y (5-metilisoxazol-3-il)metanol (CAS 35166-33-7) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 355,6 (MH⁺).

Ejemplo 108

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metilsulfonilfenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

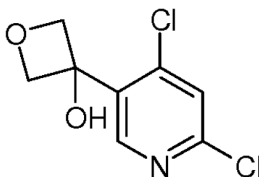


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-(metilsulfonil)fenol (CAS 14763-61-2) como materiales de partida con Cs₂CO₃ (eq: 1,5), y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 414,5 (MH⁺).

Ejemplo 109

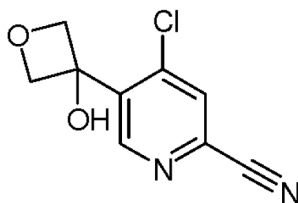
5-*tert*-butil-3-[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 3-(4,6-dicloropiridin-3-il)oxetan-3-ol



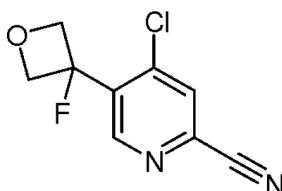
Se añadió a una solución de 5-bromo-2,4-dicloropiridina (15 g, 66,1 mmol, eq: 1,00) (CAS 849937-96-8) en THF seco (300 ml) enfriada hasta -15 °C bajo atmósfera de argón, complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (53,4 ml, 69,4 mmol, eq: 1,05) y se agitó la mezcla a -15 °C durante 1 h. Adición lenta de oxetan-3-ona sin diluir (5,24 g, 72,7 mmol, eq: 1,1) a la mezcla de reacción enfriada a -15 °C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta TA durante la noche. Se supervisó la reacción mediante CL-EM. Se desactivó la reacción mediante adición de agua y se transfirió a un embudo de decantación. Dilución con acetato de etilo, extracción con NH₄Cl acuoso saturado y se recogió la fase orgánica. Se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo, se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 330 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 10,5 g del producto deseado como un sólido blanco (rendimiento del 72 %). EM (ESI, m/z): 220,4 (MH⁺).

b) 4-cloro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)picolinonitrilo



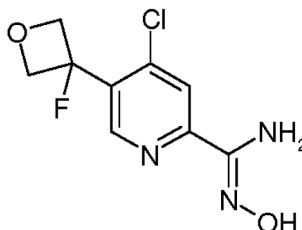
Se añadieron a una solución de 3-(4,6-dicloropiridin-3-il)oxetan-3-ol (5,0 g, 22,7 mmol, eq: 1,00) en DMF seca (100 ml) bajo atmósfera de argón, dicianocinc (1,47 g, 12,5 mmol, eq: 0,55), dppf (1,26 g, 2,27 mmol, eq: 0,1) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,04 g, 1,14 mmol, eq: 0,05). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h y se supervisó mediante CL-EM. Evaporación de la DMF, se diluyó el residuo con acetato de etilo y se vertió en un embudo de decantación. Extracción con NH_4Cl acuoso saturado. Se formaron coloides de Pd y se eliminaron mediante filtración a través de Celite. Se recogió la fase orgánica; se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 120 g de SiO_2 , mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 4,1 g del producto deseado (rendimiento del 86 %). EM (ESI, m/z): 209,0 (MH⁻).

c) 4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-carbonitrilo



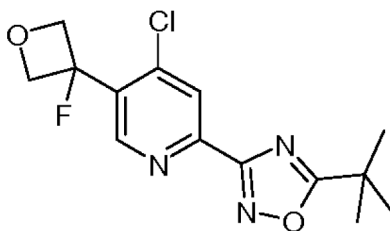
Se añadió a una solución de 4-cloro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)picolinonitrilo (0,2 g, 950 μmol , eq: 1,00) en DCM seco (6 ml) enfriada hasta -78 °C DAST (161 mg, 132 μl , 997 μmol , eq: 1,05). Se agitó la reacción -78 °C durante 15 min, se dejó que se calentara hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se desactivó la reacción mediante adición de Na_2CO_3 acuoso 2 M, se agitó la mezcla a TA durante 15 min y se vertió en un embudo de decantación. Extracción, se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 20 g de SiO_2 , mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 184 mg del producto deseado (rendimiento del 91 %). EM (ESI, m/z): 213,0 (MH⁺).

d) 4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)-N'-hidroxipiridin-2-carboximidamida



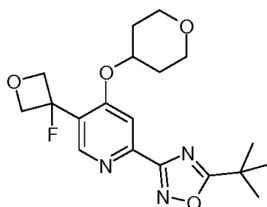
Se añadieron a una solución de 4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)picolinonitrilo (500 mg, 2,35 mmol, eq: 1,00) en etanol (15 ml), clorhidrato de hidroxilamina (196 mg, 2,82 mmol, eq: 1,2) y trietilamina (476 mg, 656 μl , 4,7 mmol, eq: 2,0). Se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agitó durante 3 horas. Evaporación de los compuestos volátiles, residuo redissuelto en acetato de etilo, vertido en un embudo de decantación y extraído con NaHCO_3 acuoso 1 M. Se secaron las capas orgánicas sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 20 g de SiO_2 , mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 490 mg del compuesto deseado (rendimiento del 84 %). EM (ESI, m/z): 246,4 (MH⁺).

e) 5-*terc*-butil-3-[4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadió a una solución de 4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)-N'-hidroxipicolinimidamida (490 mg, 1,99 mmol, eq:1,00) en DMF seca (7 ml) bajo atmósfera de argón, K₂CO₃ (358 mg, 2,59 mmol, eq: 1,3) y lentamente cloruro de pivaloilo (CAS 3282-30-2) (265 mg, 270 µl, 2,19 mmol, eq: 1,1). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA y se controló mediante CL-EM. A continuación, se agitó la reacción a 130 °C durante 1 h 30 min y se supervisó mediante CL-EM. Se vertió la mezcla de reacción en un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc y se extrajo con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida dio 374 mg del compuesto del título (rendimiento del 54 %). EM (ESI, m/z): 312,5 (MH⁺).

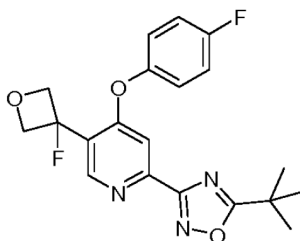
f) 5-*terc*-butil-3-[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se añadieron a una solución de 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (50 mg, 144 µmol, eq: 1,00) en DMF seca (1 ml), NaH (6,35 mg, 159 µmol, eq: 1,1) y tetrahidropiran-4-ol (16,2 mg, 159 µmol, eq: 1,1) (CAS 2081-44-9). Se agitó la reacción a TA durante 15 min y, a continuación, se agitó a 110 °C durante 30 min bajo radiación de microondas, se supervisó la reacción mediante CL-EM. Se desactivó la reacción mediante la adición de unas pocas gotas de agua, y se purificó directamente la mezcla mediante HPLC preparativa con cualquier procedimiento de tratamiento dando 43 mg del compuesto del título. EM (ESI, m/z): 378,6 (MH⁺).

Ejemplo 110

5-*terc*-butil-3-[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

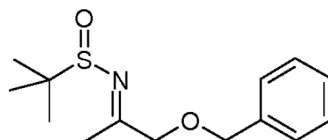


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 109f, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-(3-fluorooxetan-3-il)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 4-fluorofenol (CAS 371-41-5) como materiales de partida, y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, m/z): 388,5 (MH⁺).

Ejemplo 111

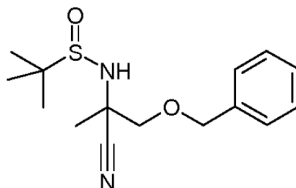
3-[2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-5*H*-1,3-oxazol-4-il]-5-metil-1,2,4-oxadiazol

a) N-(1-(benciloxi)propan-2-ilideno)-2-metilpropan-2-sulfonamida



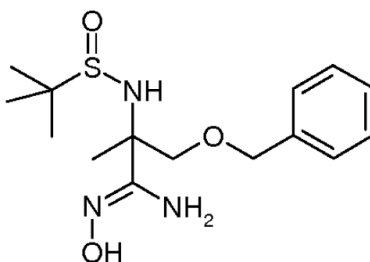
Se añadieron a una solución de 1-(benciloxi)propan-2-ona (4,0 g, 21,9 mmol, eq: 1,00) (CAS 22539-93-1) en THF seco (100 ml) bajo atmósfera de argón, 2-metilpropan-2-sulfinamida (2,79 g, 23,0 mmol, eq: 1,05) (CAS 146374-27-8) y etóxido de titanio (IV) (5,25 g, 4,83 ml, 23,0 mmol, eq: 1,05). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante la noche. Se enfrió la reacción a TA y se agitó durante la desactivación mediante la adición de 10 ml de solución de NaCl saturada acuosa. Se agitó la mezcla heterogénea durante 20 min, a continuación, se filtró a través de una almohadilla de Celite y finalmente se concentró el filtrado, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con solución de NaCl saturada acuosa. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 120 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 2,62 g del compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento del 45 %). EM (ESI, *m/z*): 268,6 (MH⁺).

b) N-(1-(benciloxi)-2-cianopropan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



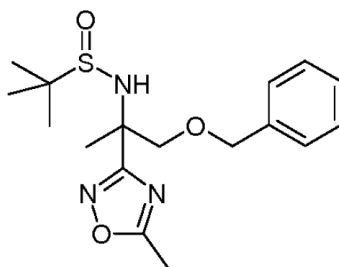
Se añadió a una solución de N-(1-(benciloxi)propan-2-ilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,6 g, 9,72 mmol, eq: 1,00) en THF seco (45 ml) bajo atmósfera de argón CsF (1,62 g, 10,7 mmol, eq: 1,1) seguido de cianuro de trimetilsililo (1,06 g, 1,43 ml, 10,7 mmol, eq: 1,1). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y se supervisó mediante CCF (acetato de etilo, reactivo en aerosol de KMnO₄). Concentración a vacío, dilución con acetato de etilo, extracción con agua, se puso en salmuera la fase orgánica antes de secarse sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 70 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 2,55 g del producto deseado (rendimiento del 89 %). EM (ESI, *m/z*): 295,25 (MH⁺).

c) 3-(benciloxi)-2-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida



Se añadió a una suspensión de carbonato de potasio (2,44 g, 1,76 mmol, eq: 1,5) en etanol seco (40 ml) bajo atmósfera de argón, clorhidrato de hidroxilamina (858 mg, 12,3 mmol, eq: 1,05) y se agitó la mezcla a TA durante 20 min. Adición de una solución de N-(1-(benciloxi)-2-cianopropan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,46 g, 11,8 mmol, eq: 1,00) en etanol seco (30 ml) a la mezcla de reacción anterior. Se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante la noche y se supervisó mediante CCF (acetato de etilo, UV 254 nm y reactivo en aerosol de KMnO₄). Evaporación de compuestos volátiles, residuo suspendido en acetato de etilo, extracción con Na₂CO₃ acuoso 2 M, se volvieron a extraer la fase acuosa con acetato de etilo, se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 50 g de SiO₂, mezcla eluyente de DCM y metanol, dio 3,1 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 81 %). EM (ESI, *m/z*): 328,6 (MH⁺).

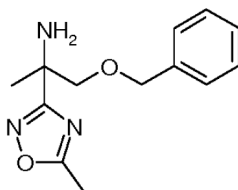
d) N-(1-(benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se añadieron a una solución de 3-(benciloxi)-2-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-N'-hidroxi-2-metilpropanimidamida (3,1 g,

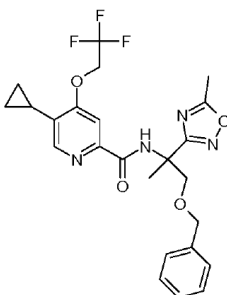
9,47 mmol, eq: 1,00) en DMF seca (50 ml) bajo atmósfera de argón, carbonato de potasio (1,57 g, 11,4 mmol, eq: 1,2) y anhídrido acético (967 mg, 893 μ l, 9,47 mmol, eq: 1,0). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h y se supervisó mediante CL-EM para controlar la formación del intermedio acetilado. A continuación, se agitó la reacción a 120 °C durante 2 h, se realizó la supervisión mediante CL-EM. Evaporación de compuestos volátiles, residuo redissuelto en acetato de etilo, extracción con NaHCO₃ acuoso 1 M, se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo, se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 120 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 2,25 g del compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento del 68 %). EM (ESI, *m/z*): 352,6 (MH⁺).

e) 1-(benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina



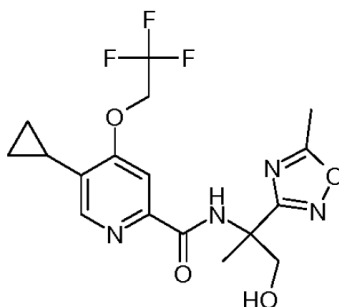
Se añadió a una solución de N-(1-(benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (2,25 g, 6,4 mmol, eq: 1,00) en MeOH (25 ml) HCl 4 M en dioxano (4,8 ml, 19,2 mmol, eq: 3,0). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h y se supervisó mediante CL-EM. Evaporación de compuestos volátiles, residuo redissuelto en acetato de etilo, extracción con Na₂CO₃ acuoso 2 M. Se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 50 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 1,52 g del producto deseado como un aceite amarillo claro (rendimiento del 96 %). EM (ESI, *m/z*): 248,6 (MH⁺).

f) N-(1-(benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida



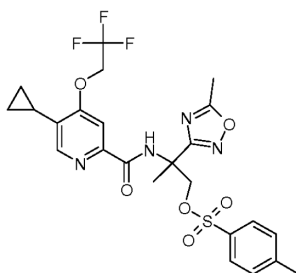
Se añadieron a una solución de ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinico (0,4 g, 1,53 mmol, eq: 1,00), previamente descrito como ejemplo 7e, en DMF seca (10 ml) bajo atmósfera de argón, TBTU (516 mg, 1,61 mmol, eq: 1,05) y trietilamina (186 mg, 256 μ l, 1,84 mmol, eq: 1,2). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min y, a continuación, se añadió a la reacción 1-(benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (398 mg, 1,61 mmol, eq: 1,05). A continuación, se agitó la reacción a TA durante la noche y se supervisó mediante CL-EM. Evaporación de la DMF. Se redissolvió el residuo en acetato de etilo y se extrajo con NaHCO₃ acuoso 1 M. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 50 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 805 g del producto deseado (rendimiento del 93 %). EM (ESI, *m/z*): 491,5 (MH⁺).

g) 5-ciclopropil-N-(1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida



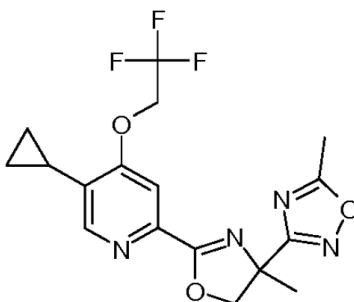
Se añadió a una solución de N-(1-(benciloxi)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (0,1 g, 204 μ mol, eq: 1,00) en DCM seco (1 ml) enfriado hasta 0 °C bajo atmósfera de argón, solución de BBr₃ 1,0 M en DCM (224 μ l, 224 μ mol, eq: 1,1). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min y, a continuación, se agitó a TA durante 1 h, se supervisó la reacción mediante CL-EM. Se diluyó la reacción con DCM, se desactivó mediante adición de Na₂CO₃ acuoso 2 M y se agitó la mezcla durante 10 min. Se vertió la mezcla en un embudo de decantación, se recogió la fase orgánica, se volvió a extraer la fase acuosa con DCM, se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida con una columna de 10 g de SiO₂, mezcla eluyente de heptano y acetato de etilo, dio 80 mg del producto deseado (rendimiento del 92 %). EM (ESI, *m/z*): 401,5 (MH⁺).

h) 4-metilbencenosulfonato de 2-(5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamido)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propilo



Se añadieron a una solución de 5-ciclopropil-N-(1-hidroxi-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (0,1 g, 250 μ mol, eq: 1,00) en DCM seco (2 ml) DMAP (15,3 mg, 125 μ mol, eq: 0,5), K₂CO₃ (48,3 mg, 350 μ mol, eq: 1,4) seguido de la adición de cloruro de 4-metil-benceno-1-sulfonilo (47,6 mg, 250 μ mol, eq: 1,0). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y se supervisó mediante CL-EM. Reacción diluida con DCM y agua, vertida en un embudo de decantación, extraída y se recogió la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin ninguna purificación. EM (ESI, *m/z*): 555,4 (MH⁺).

i) 3-(2-(5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

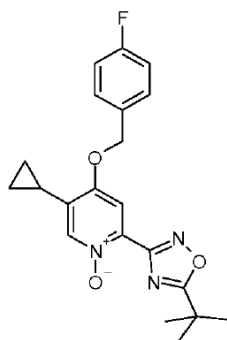


Se añadieron a una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamido)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propilo (0,06 g, 108 μ mol, eq: 1,00) en DMF seca (1 ml) trietilamina (16,4 mg, 22,6 μ l, 162 μ mol, eq: 1,5) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (CAS 288315-03-7) (16,8 mg, 130 μ mol, eq: 1,2). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 45 min bajo radiación de microondas y se supervisó la reacción mediante CL-EM que mostró conversión a un producto secundario de un cierre de anillo intramolecular a una oxazolidina. Se purificó la reacción directamente mediante HPLC preparativa sin ninguna purificación y dio 6,2 mg del compuesto del título. EM (ESI, *m/z*): 383,5 (MH⁺).

Ejemplo 112

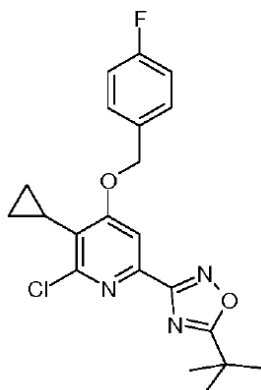
5-*tert*-butil-3-(6-cloro-5-ciclopropil-4-(4-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol

a) 1 óxido de 2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropil-4-(4-fluorobenciloxi)piridina



Se añadió a una solución de 5-*tert*-butil-3-(5-ciclopropil-4-(4-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (326 mg, 887 μ mol, eq: 1,00), previamente descrito como ejemplo 53, en DCM seco (4,93 ml), *m*-CPBA (459 mg, 1,33 mmol, eq: 1,5) y se agitó la reacción durante la noche a TA. Extracción con NaHCO₃/DCM. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de SiO₂ con un gradiente de DCM y metanol dio 445 mg del compuesto del título (rendimiento del 78 %). EM (ESI, *m/z*): 384,6 (MH⁺).

b) 5-*tert*-butil-3-(6-cloro-5-ciclopropil-4-(4-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol

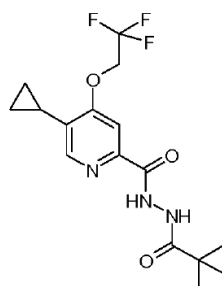


Se disolvió 1-óxido de 2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropil-4-(4-fluorobenciloxy)piridina (123 mg, 321 μ mol, eq: 1,00) en una mezcla de DCM/DMF: 1/1 (2,8 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió lentamente cloruro de oxalilo (204 mg, 139 μ l, 1,6 mmol, eq: 5,0). Se agitó la reacción a 0 °C durante 30 min y, a continuación, se dejó que la temperatura alcanzara la TA y se hizo reaccionar durante la noche. Se enfrió la reacción hasta 0 °C y se desactivó mediante adición de Na₂CO₃ acuoso y se agitó durante 15 min a 0 °C. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se extrajo con Na₂CO₃ acuoso. Se recogió la fase orgánica; se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando MPLC ISCO con un gradiente de heptano/acetato de etilo dando 15 mg del compuesto del título como un aceite viscoso incoloro. EM (ESI, *m/z*): 402,5 (MH⁺).

Ejemplo 113

2-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxy)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol

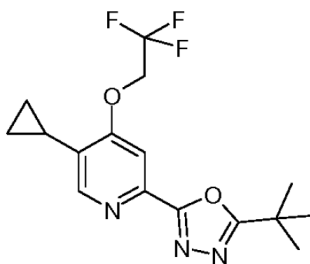
a) 5-ciclopropil-N'-pivaloil-4-(2,2,2-trifluoroetoxy)picolinohidracida



Se habían añadido al ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (100 mg, 383 μ mol, eq: 1,00), previamente descrito como ejemplo 7e, en DCM (1,91 ml), cloruro de oxalilo (50 μ l, 0,574 mmol, eq: 1,5) y DMF (2 μ l, 0,019 mmol, eq: 0,05). Se consideró que la reacción estaba completa y se concentró la mezcla de reacción a vacío.

Se usó el producto inmediatamente en la siguiente etapa y se disolvió en THF (563 μ l) para hacerse reaccionar con pivalohidracida (55,0 mg, 459 μ mol, eq: 1,2) (CAS 42826-42-6) y trietilamina (58,1 mg, 80,0 μ l, 574 μ mol, eq: 1,5) a TA durante la noche. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se vertió en solución de NaHCO_3 1 M. A continuación, se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron a vacío para dar 130 mg del compuesto del título usado como producto en bruto (rendimiento del 94 %). EM (ESI, m/z): 360,6 (MH⁺).

b) 2-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol

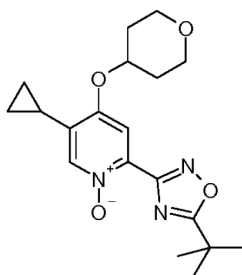


Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (153 mg, 91,7 μ l, 543 μ mol, eq: 1,5) a una solución de óxido de trifenilfosfina (302 mg, 1,09 mmol, eq: 3,0) en DCM seco (0,231 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos a esta temperatura antes de que se ajustara a temperatura ambiente y se añadió 5-ciclopropil-N'-pivaloil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinohidracida (130 mg, 362 μ mol, eq: 1,00) previamente secada de forma azeotrópica con tolueno. A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante unos 30 minutos adicionales a TA antes de que la supervisión por medio de CL-EM mostrase que la reacción estaba completa. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. A continuación, se volvió a extraer la capa acuosa con DCM antes de que se combinaran, secaran y concentraran a vacío las capas orgánicas. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 10 g, gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar 56 mg del producto del título como un sólido blanco (rendimiento del 45 %). EM (ESI, m/z): 342,6 (MH⁺).

Ejemplo 114

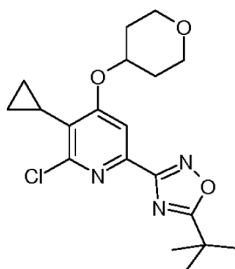
5-*terc*-butil-3-[6-cloro-5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 1-óxido de 2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridina



Se añadió a una solución de 5-*terc*-butil-3-(5-ciclopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol (64 mg, 186 μ mol, eq: 1,00), previamente descrito como ejemplo 63, en DCM seco (1,04 ml), *m*-CPBA (96,5 mg, 280 μ mol, eq: 1,5). Se agitó la reacción durante 1 h a TA. Extracción con NaHCO_3 /DCM. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 70 g, eluyente: acetato de etilo/heptano) dio 59 mg del compuesto deseado (rendimiento del 88 %). EM (ESI, m/z): 360,6 (MH⁺).

b) 5-*terc*-butil-3-[6-cloro-5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

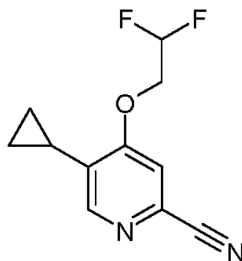


Se disolvió 1-óxido de 2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridina (56 mg, 0,156 mmol, eq: 1,00) en una mezcla de DCM/DMF: 1/1 (1,3 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió lentamente cloruro de oxalilo (98,9 mg, 67,3 µl, 779 µmol eq: 5,0). Se agitó la reacción a 0 °C durante 20 min y, a continuación, se dejó que la temperatura alcanzara la TA y se hizo reaccionar durante la noche. Se añadieron otros 1,5 equivalentes de cloruro de oxalilo y se agitó durante 1,5 h. A continuación, se enfrió la reacción hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso y se agitó durante 15 min a 0 °C. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se extrajo con Na₂CO₃ acuoso. Se recogió la fase orgánica; se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5 g, acetato de etilo/heptano) dando 21 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento del 35 %). EM (ESI, *m/z*): 378,5 (MH⁺).

Ejemplo 115

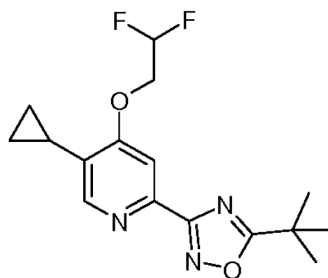
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

a) 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)picolinonitrilo



Se añadió hidruro de sodio (123 mg, 3,08 mmol, eq: 1,1) a una solución de 4-cloro-5-ciclopropilpicolinonitrilo (500 mg, 2,8 mmol, eq: 1,00), previamente descrito como ejemplo 48b, y 2,2-difluoroetanol (253 mg, 3,08 mmol, eq: 1,1) (CAS 359-13-7) en DMF (10 ml) a TA y se agitó durante 3 horas. Se añadió un volumen de 5 veces de agua, seguido de extracción con EtOAc, lavando con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se concentró a vacío y se sometió a cromatografía sobre SiO₂ con DCM para producir 508 mg del compuesto del título como un sólido amarillo oscuro (rendimiento del 80 %). EM (ESI, *m/z*): 225,2 (MH⁺).

b) 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

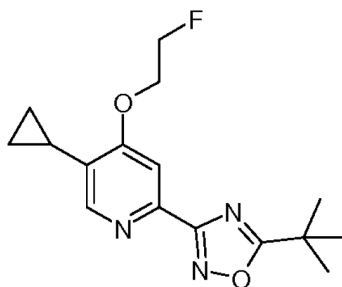


Se añadieron a una solución de 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)picolinonitrilo (120 mg, 0,535 mmol, eq: 1,00) en EtOH (3,5 ml), trietilamina (149 µl, 1,07 mmol, eq: 2,0) y clorhidrato de hidroxilamina (55,8 mg, 0,803 mmol, eq: 1,5) y se calentó la mezcla 30 min a 90 °C con microondas. Se añadió NaHCO₃ 1 M y se extrajo con DCM. El secado sobre MgSO₄ y la concentración a vacío produjeron 60 mg del compuesto como un sólido amarillo claro, esto se usó sin purificación adicional y se disolvió en DMF (2,00 ml). A continuación, se añadieron trietilamina (29,0 mg, 40,0 µl, 287 µmol, eq: 1,2) y cloruro de pivaloilo (31,4 mg, 32 µl, 260 µmol, eq: 1,1) a TA y después de 30 minutos de

agitación, se calentó la solución a 130 °C con microondas durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y concentración a vacío seguida de cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo en heptano) produjeron 45 mg del compuesto del título (rendimiento del 59 %). EM (ESI, *m/z*): 324,5 (MH⁺).

Ejemplo 116

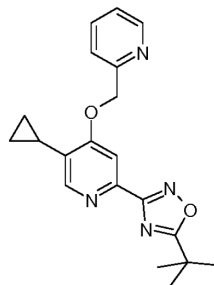
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 115, usando 4-cloro-5-ciclopropilpicolinonitrilo, previamente descrito como ejemplo 48b, y 2-fluoroetanol (CAS 371-62-0) como materiales de partida. EM (ESI, *m/z*): 306,5 (MH⁺).

Ejemplo 117

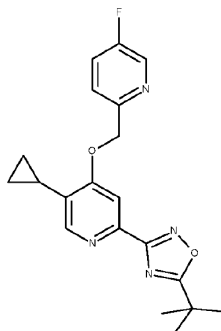
5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 2-(hidroximetil)piridina (CAS 586-98-1) como materiales de partida, se calentó 30 min a 120 °C con microondas y se purificó mediante HPLC preparativa sin ningún tratamiento. EM (ESI, *m/z*): 351,6 (MH⁺).

Ejemplo 118

5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

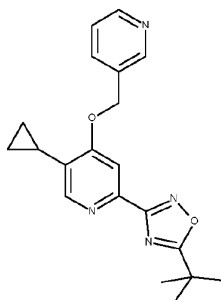


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*tert*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 5-fluoro-2-hidroxiimetilpiridina (CAS 802325-29-7) como materiales de partida, se calentó 30 min a 110 °C bajo radiación de microondas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se extrajo con Na₂CO₃ acuoso. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se

combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5 g, acetato de etilo/heptano). EM (ESI, m/z): 369,6 (MH^+).

Ejemplo 119

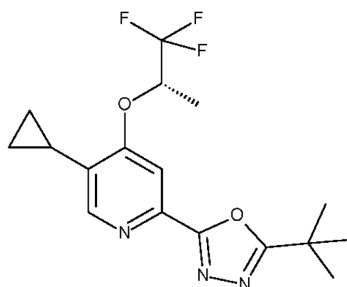
5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 48e, usando 5-*terc*-butil-3-(4-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol y 3-(hidroximetil)piridina (CAS 100-55-0) como materiales de partida, se calentó 30 min a 110 °C bajo radiación de microondas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se extrajo con Na_2CO_3 acuoso. Se recogió la fase orgánica y se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 5 g, acetato de etilo/heptano). EM (ESI, m/z): 351,6 (MH^+).

Ejemplo 120

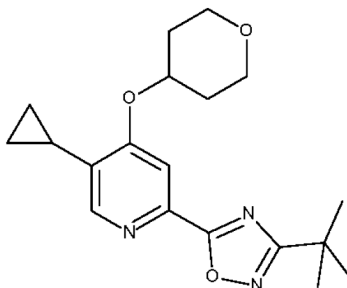
2-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol



Se sintetizó el compuesto del título de manera similar al ejemplo 98, usando el nitrilo correspondiente, 5-ciclopropil-4-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridina-2-carbonitrilo generado a partir de (*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (CAS 3539-97-7) de acuerdo con el ejemplo 7a-d. EM (ESI, m/z): 356,6 (MH^+).

Ejemplo 121

3-*terc*-butil-5-(5-ciclopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol

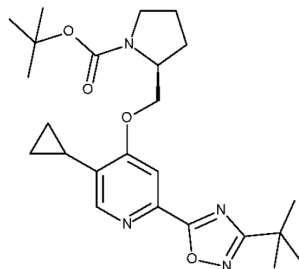


Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 51c, usando ácido 5-ciclopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)picolínico del ejemplo 98b. EM (ESI, m/z): 344,5 (MH^+).

Ejemplo 122

3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

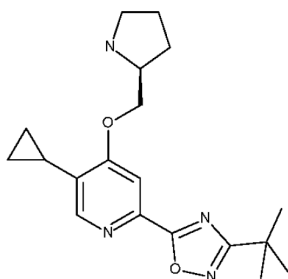
a) (2*S*)-2-[[2-(3-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oximetil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5

Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 51d, usando Boc-L-prolinol (CAS 69610-40-8). EM (ESI, *m/z*): 443,7 (MH⁺).

10 b) 3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[[*(2S)*-pirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol

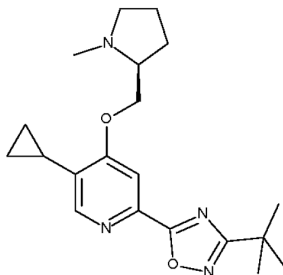


15

Se disolvió (2*S*)-2-[[2-(3-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oximetil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (364 mg, 823 μmol, eq: 1,00) en una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (19,5 ml, 78,1 mmol, eq: 95) y, a continuación, se agitó a ta durante 1,5 horas y se supervisó mediante CL-EM. Se evaporó el disolvente y se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ y se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20 g, acetato de etilo/heptano) para producir 104 mg del compuesto del título como un polvo amarillo claro (rendimiento del 37 %).

20

c) 3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[[*(2S)*-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol



25

Se añadió a una solución de 3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[[*(2S)*-pirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol (95 mg, 277 μmol, eq: 1,00) y formaldehído (295 mg, 360 μl, 3,63 mmol, eq: 13,1) en diclorometano (1,8 ml) triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,42 mmol, eq: 5,1). Se agitó la reacción 3 horas a ta y se supervisó mediante CL-EM. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con NaOH 1 N. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 g, acetato de etilo/heptano) para producir 54 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro (rendimiento del 54 %). EM (ESI, *m/z*): 357,6 (MH⁺).

30

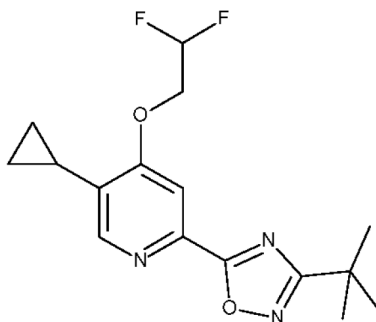
Ejemplo 123

35

3-*tert*-butil-5-(5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxy)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol

a) ácido 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)picolínico

Se disolvió 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)picolinonitrilo (350 mg, 1,56 mmol, eq: 1,00), previamente descrito como ejemplo 115a, en HCl acuoso al 25 % (16,8 g, 15 ml, 115 mmol, eq: 73,8). Se calentó la reacción a 110 °C durante 1 hora y, a continuación, se enfrió a ta. Se neutralizó el HCl usando sol. ac. de NaOH 6 M. A continuación, se ajustó el pH a 1-2 con HCl 2 M. A continuación, se filtró el precipitado formado. Se precipitó la sal restante con etanol y se filtró dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM (ESI, m/z): 244,3 (MH⁺).

b) 3-*terc*-butil-5-(5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol

Se sintetizó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 51c, usando ácido 5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)picolínico. EM (ESI, m/z): 324,6 (MH⁺).

Ejemplo 124**Pruebas farmacológicas**

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I:

Ensayo de unión a radioligando

La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores cannabinoides CB1 se determinó usando cantidades recomendadas de preparaciones de membrana (PerkinElmer) de células embrionarias de riñón humano (HEK) que expresaban los receptores CNR1 o CNR2 humanos conjuntamente con [3H]-CP-55,940 1,5 o 2,6 nM (Perkin Elmer) como radioligando, respectivamente. La unión se realizó en un tampón de unión (Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,5 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB1 y Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 2,5 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0,1 % (p/v), pH 7,4 para el receptor CB2) en un volumen total de 0,2 ml durante 1 h a 30 °C en agitación. La reacción se terminó mediante filtración rápida a través de placas de microfiltración recubiertas con polietilénimina al 0,5 % (placa de filtro UniFilter GF/B, Packard). La radioactividad unida se analizó para Ki usando análisis de regresión no lineal (Activity Base, ID Business Solution, Limited), con los valores de Kd para [3H]CP55,940 determinados a partir de experimentos de saturación. Los compuestos de fórmula (I) muestran una afinidad excelente por el receptor CB2 con afinidades por debajo de 10 µM, más particularmente de 1 µM a 3 µM y lo más particularmente de 1 nM a 100 nM.

Ensayo de AMPc

Se siembran células CHO que expresan los receptores CB1 o CB2 humanos 17-24 horas antes del experimento, 50.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente plano (Corning Costar n.º 3904) en DMEM (Invitrogen n.º 31331), 1x complemento HT, con suero fetal bovino al 10 % y se incuban con CO₂ al 5 % y 37 °C en una incubadora humidificada. El medio de crecimiento se intercambiaó con tampón de bicarbonato Krebs-Ringer con IBMX 1 mM y se incubó a 30 °C durante 30 min. Se añadieron los compuestos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl y se incubó durante 30 min a 30 °C. Usando el kit de detección cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics), el ensayo se detuvo mediante la adición de 50 µl de reactivo de lisis (Tris, NaCl, Triton X100 al 1,5 %, NP40 al 2,5 %, NaN₃ al 10 %) y 50 µl de soluciones de detección (mAb Alexa700-AMPc 1:1 20 µM y rutenio-2-AHA-AMPc 48 µM) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La transferencia de energía resuelta en el tiempo se mide mediante un lector TRF (Evotec Technologies GmbH), equipado con un láser ND:YAG como fuente de excitación. La placa se mide dos veces con la excitación a 355 nm y a una emisión con un retraso de 100 ns y una entrada de 100 ns, tiempo de exposición total de 10 s a 730 (ancho de banda de 30 nm) o 645 nm (ancho de banda de 75 nm), respectivamente. La señal de FRET se calcula como sigue: FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645) con P = Ru730-B730/Ru645-T645-B645, donde T730 es el pocillo de prueba medido a 730 nm, T645 es el pocillo de prueba medido a 645 nm, B730 y B645 son los controles de tampón a 730 nm y 645 nm, respectivamente. El contenido de AMPc se determina a partir de la función de una curva estándar que se extiende desde AMPc 10 µM hasta 0,13 nM.

Los valores de CE_{50} se determinaron usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE_{50} para un amplio intervalo de agonistas cannabinoides generados a partir de este ensayo estaban en concordancia con los valores publicados en la literatura científica.

Los compuestos de la invención son agonistas de CB2 con CE_{50} por debajo de $0,5 \mu M$ y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 10 veces. Los compuestos particulares de la invención son agonistas de CB2 con CE_{50} por debajo de $0,05 \mu M$ y selectividad frente a CB1 en el ensayo correspondiente de al menos 500 veces.

Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE_{50} humana en el ensayo de AMPc funcional descrito anteriormente (en μM):

Ejemplo	CE_{50} CB2 humano	CE_{50} CB1 humano	Ejemplo	CE_{50} CB2 humano	CE_{50} CB1 humano
1	0,0257	>10	63	0,0043	>10
2	0,0231	>10	64	0,0875	>10
3	0,0012	>10	65	0,0017	0,17031
4	0,0021	>10	66	0,009	>10
5	0,0691	>10	67	0,4343	>10
6	0,001	0,0092	68	0,0726	>10
7	0,0111	>10	69	0,009	>10
8	0,0213	>10	70	0,0057	>10
9	0,0158	>10	71	0,2795	>10
10	0,0008	>10	72	0,0454	>10
11	0,0006	>10	73	0,0572	>10
12	0,0466	>10	74	0,0047	>10
13	0,0319	>10	75	0,2877	>10
14	0,0037	>10	76	0,0193	>10
15	0,0198	>10	77	0,0021	>10
16	0,3426	>10	78	0,0422	>10
17	0,0205	>10	79	0,009	>10
18	0,1104	>10	80	0,0475	>10

ES 2 661 737 T3

19	0,0137	>10	81	0,0211	>10
20	0,0037	>10	82	0,0379	>10
21	0,07	>10	83	0,0301	>10
22	0,0042	3,67542	84	0,0501	>10
23	0,0352	>10	85	0,0356	1,33751
24	0,0043	0,58087	86	0,0482	1,40191
25	0,135	>10	87	0,1127	>10
26	0,0308	>10	88	0,0529	>10
27	0,0035	>10	89	0,0162	>10
28	0,016	>10	90	0,0118	>10
29	0,7967	>10	91	0,6412	>10
30	0,0026	>10	92	0,0751	0,76771
31	0,0194	>10	93	0,0119	0,23504
32	0,0086	>10	94	0,0602	>10
33	0,0069	>10	95	0,0261	>10
34	0,0147	>10	96	0,0759	1,01189
35	0,0328	>10	97	0,019	>10
36	0,0209	>10	98	0,042	>10
37	0,2359	>10	99	0,3174	>10
38	0,1283	>10	100	0,5179	>10
39	0,4344	>10	101	0,1423	>10
40	0,0022	>10	102	0,0718	>10
41	0,0539	>10	103	0,0289	>10

ES 2 661 737 T3

42	0,0023	>10	104	0,0698	>10
43	0,0409	>10	105	0,0291	>10
44	0,0159	>10	106	0,1279	>10
45	0,0778	>10	107	0,0958	>10
46	0,1798	>10	108	0,0698	>10
47	0,1659	>10	109	0,162	>10
48	0,019	>10	110	0,103	>10
49	0,0515	>10	111	0,0576	>10
50	0,0458	>10	112	0,0048	0,07317
51	0,0618	>10	113	0,0225	>10
52	0,0131	>10	114	0,0037	0,45539
53	0,0014	0,05506	115	0,002	>10
54	0,0331	>10	116	0,0155	>10
55	0,0077	>10	117	0,0539	>10
56	0,0447	>10	118	0,035	>10
57	0,0134	>10	119	0,047	>10
58	0,0156	>10	120	0,063	>10
59	0,0481	>10	121	0,001	>10
60	0,4476	>10	122	0,146	>10
61	0,0062	>10	123	0,002	>10
62	0,0178	>10			

Ejemplo A

5 Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. A continuación, el granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para dar núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión ac. del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan y se cargan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

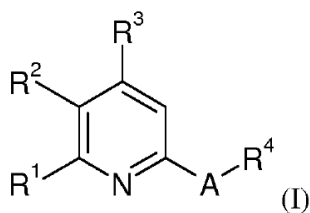
5

El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta a 5,0 mediante adición de ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se carga en frascos usando un excedente apropiado y se esteriliza.

10

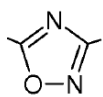
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

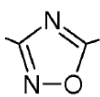


5 en la que

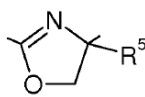
A es A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 o A8



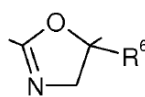
A1



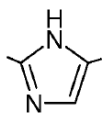
A2



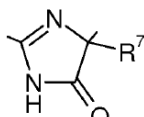
A3



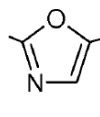
A4



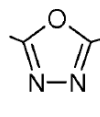
A5



A6



A7



A8

;

- 10 R¹ es hidrógeno o halógeno;
- R² es halógeno, cicloalquilo, haloazetidino, 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptilo o alquilsulfonilo;
- 15 R³ es -OR⁸, pirrolidinilo, halopirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, morfolinilo, cicloalquilsulfonilo, alcoxiacetidinilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo o 2-oxa-7-azaespiro[3.4]heptilo;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxicicloalquilo, alquilocicloalquilo, aminocarbonilcicloalquilo, fenilo, fenilalquilo, alquioxetanilo, azetidino o aminooxetanilo;
- 20 R⁵ es hidrógeno, alquilo o alquioxadiazolilo;
- o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo;
- 25 R⁶ es alquilo;
- R⁷ es alquilo; y
- 30 R⁸ es haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, halofenilo, oxetanilo, oxetanilalquilo, alquioxetanilalquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilalquilo, alquilsulfonilfenilo, alquilorrolidinilo, alquilorrolidinilalquilo, azetidino, morfolinilalquilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilalquilo, piperidinilo, piperidinilalquilo, alquilorrolidinilalquilo, alquilorrolidinilalquilo, dialquilaminoalquilo, piridinilalquilo, halooxetanilalquilo, dialquioxazolilalquilo, alquioxazolilalquilo, halopiridinilalquilo o morfolinilo;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es A1 o A2.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es hidrógeno o cloro.
- 40 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es cicloalquilo.
- 45 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es ciclopropilo.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ es -OR⁸.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ es alquilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁴ es butilo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁵ es hidrógeno, etilo o metiloxadiazolilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclohexilo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁶ es metilo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁷ es metilo o isopropilo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R⁸ es haloalquilo, alcohalquilo, halofenilo, alquiloetanolalquilo, oxetanilalquilo, tetrahydrofuranilalquilo, tetrahydropyranilalquilo, halopyridinilalquilo o morfolinilo.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R⁸ es trifluorometilo, etoxietilo, metoxibutilo, fluorofenilo, oxetanilmetilo, metiloxetanilmetilo, tetrahydrofuranilmetilo, tetrahydropyranilmetilo, difluoroetilo, fluoropyridinilmetilo o morfolinilo.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 seleccionado de
 - 5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;
 - 5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-fenil-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-ciclopropil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-ciclopentil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-bencil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-ciclopropil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - 5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
 - 5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - 2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol;
 - 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-etil-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-ciclopropil-5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - 5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-metil-1,2,4-oxadiazol;
 - 3-*tert*-butil-5-[5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 - [3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol;
 - 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol;
 - (4S)-4-*tert*-butil-2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol;
 - 2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-4-etil-4,5-dihidro-1,3-oxazol;
 - 2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-3-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-1-eno;

- 1-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol;
- 5 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- 2-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-ol;
- 10 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol;
- 3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 15 5-(azetidin-3-il)-3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4,4-dietil-5H-1,3-oxazol;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-1-eno;
- 20 5-*terc*-butil-3-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 25 3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[6-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano;
- 3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol;
- 30 1-[3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol;
- 3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 35 3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5,5-dimetil-4H-1,3-oxazol;
- 40 5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-3-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-metilsulfonilpiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 45 5-*terc*-butil-3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-propan-2-il-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclopropan-1-ol;
- 50 3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 55 3-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-(1-metilciclopropil)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 60 3-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 65 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-[3-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-amina;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-(5-*terc*-butil-1H-imidazol-2-il)-5-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina;
- 5-*terc*-butil-2-[5-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]-1,3-oxazol;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-4-propan-2-il-1H-imidazol-5-ona;
- 5-*terc*-butil-3-[5-metilsulfonil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-etil-4-metil-1H-imidazol-5-ona;
- 2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-4-(2-metilpropil)-1H-imidazol-5-ona;
- 2-[5-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-4-propan-2-il-1H-imidazol-5-ona;
- 5-*terc*-butil-3-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol;
- 5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 1-[2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]pirrolidin-3-ol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(4-metilsulfonilfenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 7-[2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]-2-oxa-7-azaespiro[3.4]octano;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 4-[2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]morfolina;
- 5-*terc*-butil-3-(5-ciclopropil-4-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-(5-ciclopropil-4-ciclopropilsulfonilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metoxiazetidina-1-il)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 6-[2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metoxibutan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[2-[(2-metilpropan-2-il)oxi]etoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[1-[(2-metilpropan-2-il)oxi]propan-2-iloxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metoxipropan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;

- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metoxibutoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-ciclopropil-3-[5-ciclopropil-4-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-etilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-propan-2-ilpirrolidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-piperidin-1-iletoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-piperidin-1-ilpropan-2-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-metilpiperidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(1-etilpiperidin-3-il)oxipiridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oxi-N,N-dietilpropan-1-amina;
- 3-[[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oximetil]morfolina;
- 4-[2-[2-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-ciclopropilpiridin-4-il]oxietil]morfolina;
- 5-*tert*-butil-3-(5-ciclopropil-4-piperidin-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(3-fluorooxetan-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metilsulfonilfenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-[2-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-4-metil-5H-1,3-oxazol-4-il]-5-metil-1,2,4-oxadiazol;
- 2-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[6-cloro-5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-fluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 5-*tert*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
- 2-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxipiridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol;
- 3-*tert*-butil-5-(5-ciclopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-*tert*-butil-5-[5-ciclopropil-4-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol; y
- 3-*tert*-butil-5-(5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 seleccionado de

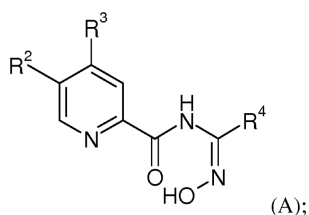
5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 3-*terc*-butil-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-2-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxolan-3-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(2-etoxietoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(3-metoxibutoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-(oxetan-3-ilmetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 3-*terc*-butil-5-(5-ciclopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol; y
 3-*terc*-butil-5-(5-ciclopropil-4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

17. Un compuesto seleccionado de

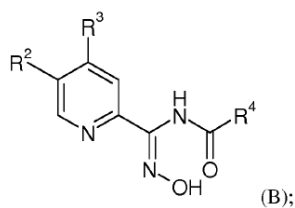
5-*terc*-butil-3-[5-ciclopropil-4-[(4-fluorofenil)metoxi]piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(oxan-4-iloxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol;
 5-*terc*-butil-3-[5-(3-fluorooxetan-3-il)-4-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol; y
 5-*terc*-butil-3-(6-cloro-5-ciclopropil-4-(4-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol.

18. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que comprende una de las siguientes etapas:

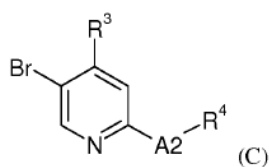
(a) el calentamiento de un compuesto de fórmula (A)



(b) el calentamiento de un compuesto de fórmula (B)

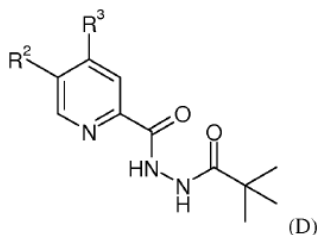


(c) la reacción de un compuesto de fórmula (C)



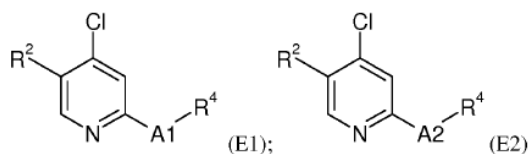
en presencia de haloazetidina o 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptano, una base y un catalizador de paladio;

5 (d) la reacción de un compuesto de fórmula (D)



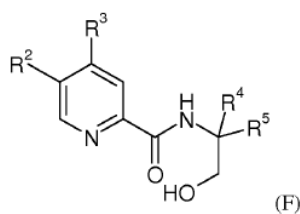
en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico y óxido de trifenilfosfina;

10 (e) la reacción de un compuesto de fórmula (E1) o (E2)



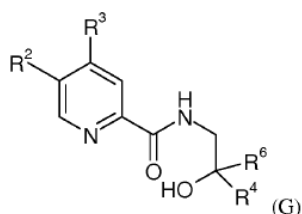
15 en presencia de HOR, haloazetidina, 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptano o HSO₂R y una base;

(f) el calentamiento de un compuesto de fórmula (F)



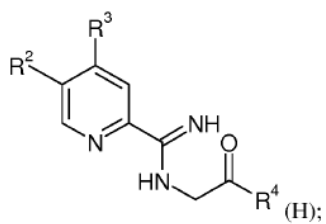
20 en presencia de reactivo de Burgess;

(g) el calentamiento de un compuesto de fórmula (G)

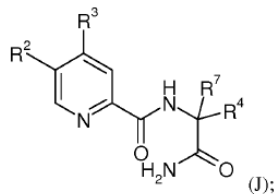


25 en presencia de ácido metanosulfónico;

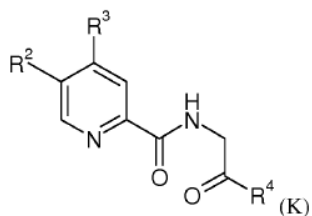
30 (h) el calentamiento de un compuesto de fórmula (H)



(j) el calentamiento de un compuesto de fórmula (J)

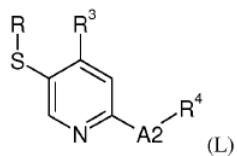


(k) la reacción de un compuesto de fórmula (K)



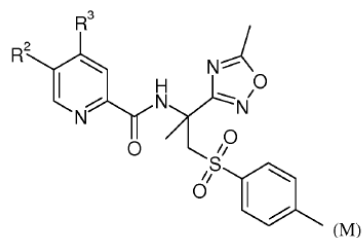
en presencia de hexacloroetano, una base y una fosfina;

(l) la reacción de un compuesto de fórmula (L)



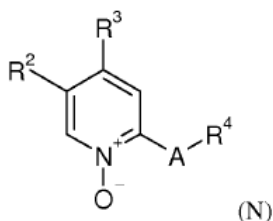
en presencia de un agente oxidante;

(m) el calentamiento de un compuesto de fórmula (M)



en presencia de una base;

(n) la reacción de un compuesto de fórmula (N)



en presencia de un agente de cloración y DMF; u

- 5 (o) la reacción de un compuesto de fórmula (C) como se define anteriormente en presencia de HSR y una base, y, a continuación, un agente de oxidación;

en las que A, A1 y A2 y R¹ a R⁴ son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y en las que R es alquilo.

- 10 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 15 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 20 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes mellitus, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo del aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerodermia, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis, fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, esclerosis lateral
- 25 amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.