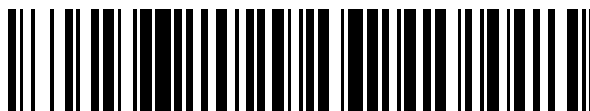


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 423**

51 Int. Cl.:

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2008 PCT/EP2008/063180**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09043889**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08804970 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2193125**

54 Título: **Derivados de oxadiazol**

30 Prioridad:

04.10.2007 EP 07117921

09.10.2007 US 998254 P

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

06.07.2017

73 Titular/es:

MERCK SERONO S.A. (100.0%)

CENTRE INDUSTRIEL

1267 COINSINS, CH

72 Inventor/es:

QUATTROPANI, ANNA;

MONTAGNE, CYRIL;

SAUER, WOLFGANG;

CROSIGNANI, STEFANO;

BOMBRUN, AGNES;

MUZERELLE, MATHILDE;

DORBAIS, JEROME;

MARIN, DELPHINE;

GONZALEZ, JÉRÔME y

GERBER, PATRICK

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 622 423 T3

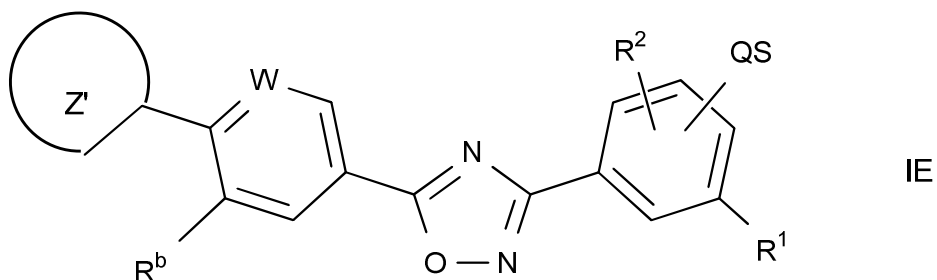
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 oxadiazol

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

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



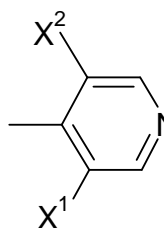
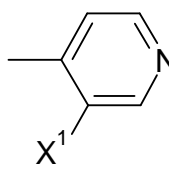
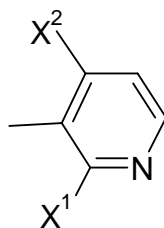
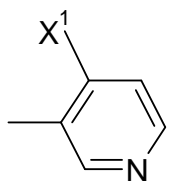
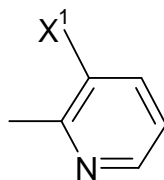
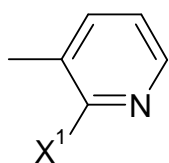
donde

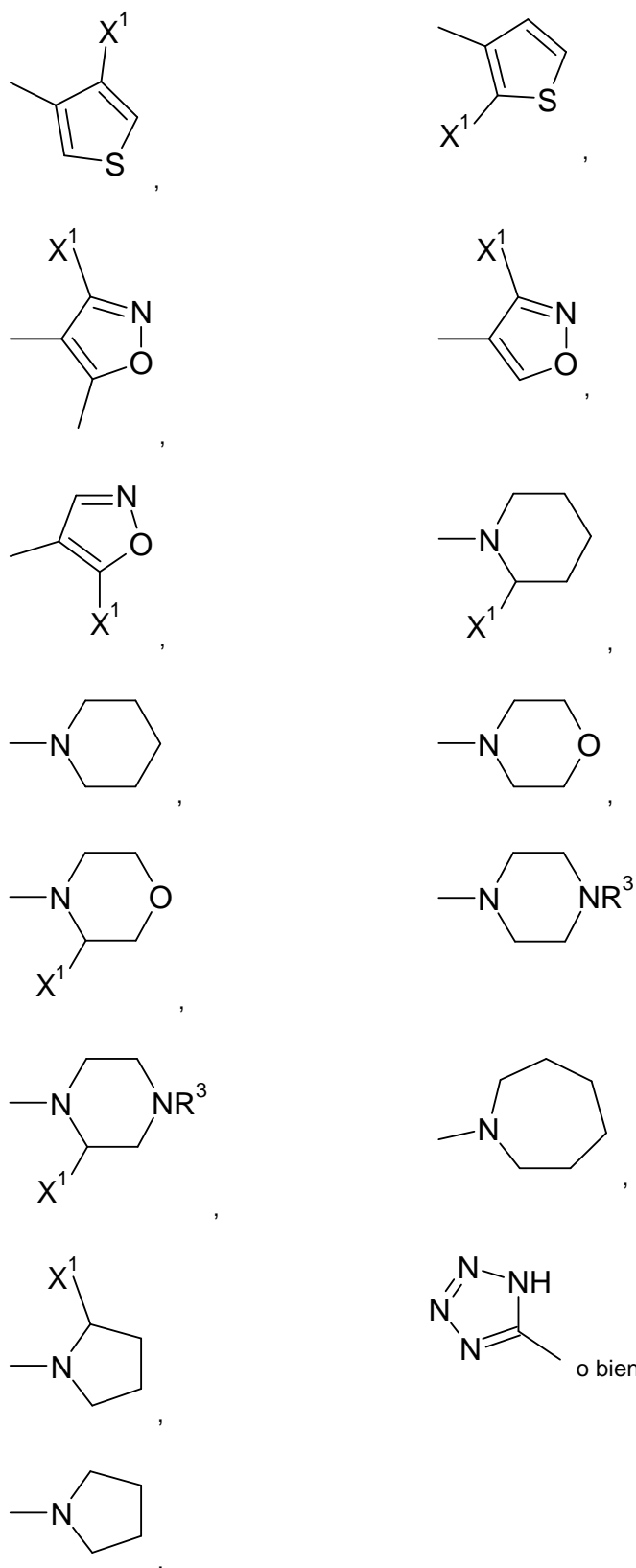
R¹, R² indican H, Hal, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, OH, A u OA,

10 QS indica -COOR³, -CON(R³)(CH₂)_nCO₂R³, -CONR³(cicloalquilo C₃-C₆)CO₂R³, -CH₂N(R³)(CH₂)_nCO₂R³, -CH₂NR³(cicloalquilo C₃-C₆)CO₂R³, -CH₂O(CH₂)_nCO₂R³, -CH₂O(cicloalquilo C₃-C₆)CO₂R³, -O(CH₂)_nCO₂R³ u -O(cicloalquilo C₃-C₆)CO₂R³,

W indica CH o N,

Z' indica





X^1, X^2 indican independientemente entre sí F, Cl, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O$ -isopropilo, $-O$ -isobutilo, $-OCH_2CN$, $-OCH_2$ ciclopropilo, $-CH_2OH$, $-CH_2O$ -isopropilo, $-CH_2O$ -isobutilo, $-CH_2OCH_2$ ciclopropilo, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2OC_2H_5$, $-NHCOMe$, $-NHCOEt$, $-NHSO_2NMe_2$, $-NHSO_2$ propilo, $-CH_2$ morfolino, -

CH₂pirrolidina, -CH₂NHMe, -SO₂Me, -CH₂SO₂Me, -C≡C-CH₂OMe, -(CH₂)₃OMe, -O(CH₂)₂OMe, -CO₂H, -OH, -NO₂, -CN, -NHSO₂CH₃ y/o fenilo o piridilo y piperidina o morfolino

R^b es, A, Hal, OCF₃, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, CN, NO₂, N(R³)₂, (CH₂)_nSO₂N(R³)₂, SO₂N(R³)₂, (CH₂)_nNR³SO₂A, (CH₂)_nSO₂A, (CH₂)_nN(SO₂A)₂, NR³CON(R³)₂ o NR³COA, NR³SO₂N(R³)₂ o, si R¹ o R² es Hal, también CF₃, OR³.

A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OR³, COOR³, CN, N(R³)₂ o Het y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR³, CO o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C- o grupos cicloalquilalquileo con 3 a 7 átomos de C, o indica cicloalquilo y cicloalquilalquileo con 3-7 átomos de C del anillo

Hal es F, Cl, Br o I,

R³ es H o A; 2 grupos geminales R³ juntos pueden formar un anillo con el átomo al que están unidos y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

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

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

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

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

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

En la solicitud de patente WO2006/131336 se describen derivados de oxadiazoles que contienen un anillo bifenilo. Se conocen otros derivados de oxadiazol que contienen un grupo fenilo sustituido con un grupo cicloalquilo de Yan L. y col. (Bioorg Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3679-3683) y en la solicitud de patente WO2005/058848 se describen derivados de oxadiazol similares como agonistas de S1P₁.

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

La presente invención utiliza compuestos de fórmula (I) y derivados, sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que está implicada la inhibición, activación, regulación y/o modulación de la señal de transducción del receptor S1P₁.

De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S1P₁/Edg1, que tiene especialmente selectividad por el receptor S1P₃/Edg3. Un agonista selectivo del receptor S1P₁/Edg1 tiene ventajas sobre las actuales terapias y amplía el rango terapéutico de los secuestradores de linfocitos, permitiendo una mejor tolerabilidad con dosis superiores y mejorando, por tanto, la eficacia.

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

Los compuestos oxadiazol según la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente asequibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

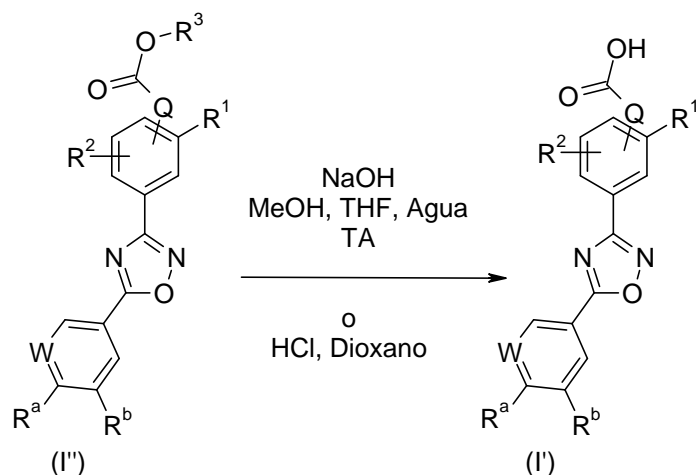
- 15 ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), μ M (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno),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

Dependiendo de la naturaleza de R¹, R², R^a, R^b, W, Q y S, se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el proceso ilustrado en los esquemas siguientes R¹, R², R^a, R^b, W, Q y S son como se define anteriormente en la descripción.

- 35 En general, los compuestos oxadiazol según la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente asequibles. Si dichos materiales de partida no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos más adelante en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de fórmula (I). Las condiciones de reacción mostradas en los esquemas siguientes, como las temperaturas, solvente o correactivos, se proporcionan solo como ejemplos y no son restrictivos.

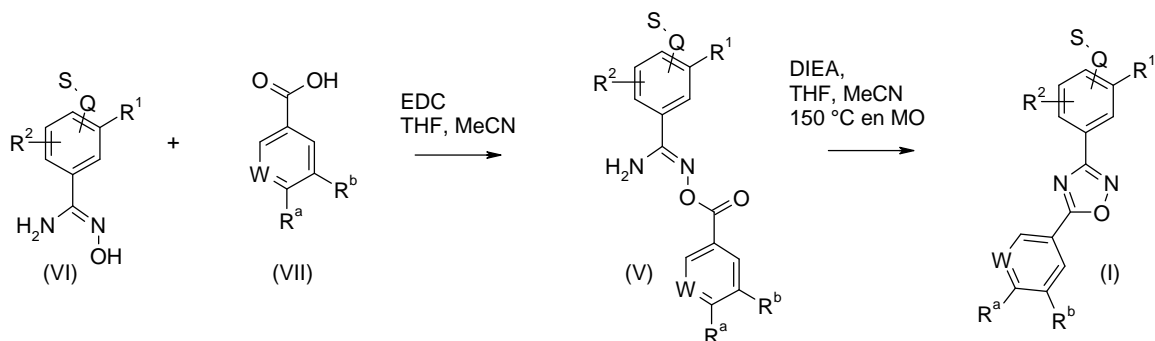
45 En general, los compuestos de fórmula (I'), donde R¹, R², R^a, R^b, W y Q son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante hidrólisis de los derivados éster de fórmula (I''), donde R³ es como se define anteriormente y más preferiblemente R³ es un grupo metilo o terc-butilo, usando condiciones bien conocidas por un experto en la materia, como un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, o usando un ácido, por ejemplo HCl o TFA, en un solvente adecuado como dioxano, DCM, a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante unas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h (esquema 1).

Esquema 1



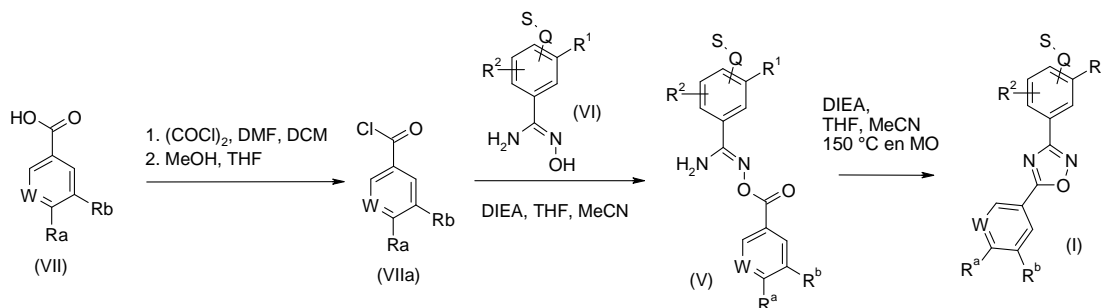
5 Los compuestos de fórmula (I), donde R¹, R², R^a, R^b, W, Q y S son como se define anteriormente, se pueden obtener en un protocolo de dos etapas como se describe en el esquema 2. La primera etapa consiste en la conjugación de un ácido carboxílico de fórmula (VII) con una amidoxima de fórmula (VI), donde R¹, R², R^a, R^b, W, Q y S son como se define anteriormente. Los protocolos generales de dicha conjugación se proporcionan a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos para los expertos en la materia para preparar amidoximas O-sustituidas (V) a partir de un ácido carboxílico (VII) y una arilamidoxima (VI), con agentes de conjugación convencionales, como por ejemplo, pero sin limitaciones, EDC, HATU, TBTU, en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DMC, ACN, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h. Alternativamente, un derivado de ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo VIIa) puede conjugarse con la amidoxima (VI) usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia, en presencia de bases como TEA, DIEA, NMM en un solvente adecuado como DCM, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo de una hora a 24 h (esquema 3). La segunda etapa consiste en la ciclación y deshidratación de las amidoximas O-sustituidas (V) a la forma oxadiazol (I). A continuación, en los ejemplos se proporcionan las condiciones, usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar oxadiazol, como termólisis a una temperatura que se eleva de TA a aproximadamente 150 °C, típicamente a 150 °C, usando posiblemente un horno microondas, durante un tiempo comprendido entre 15 minutos y 24 horas, preferiblemente durante 30 minutos, en un solvente o mezcla de solventes adecuada como ACN, THF, piridina, DMF, en presencia o ausencia de una base como DIEA, TEA o fluoruro de tetrabutilamonio.

Esquema 2



25

Esquema 3



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

- 2-fluoro-4-{5-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 5 4-[5-(2'-clorobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo
- 4-[5-(2',6'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo
- 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 10 2-fluoro-4-[5-(2'-metoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-nitrobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 15 2-fluoro-4-[5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(3-nitro-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 20 2-fluoro-4-[5-[4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-morfolin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 4-[5-(2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(4-nitro-3-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 25 2-fluoro-4-[5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

- 2-fluoro-4-{5-[4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-[5-(2',5'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo
- 4-{5-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 3-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 5 3-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-{5-[3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 10 2-fluoro-4-[5-(2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-fluoro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 15 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-hidroxibenzoato de metilo
- 2-hidroxi-5-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxibenzoato de metilo
- 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzoato de metilo
- (2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo
- 20 {4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acetato de terc-butilo
- {4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acetato de terc-butilo
- N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoil}glicinato de metilo
- N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoil}-beta-alaninato de metilo
- N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}glicinato de terc-butilo
- 25 N-metil-N-[3-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]glicinato de terc-butilo
- 2-fluoro-4-{5-[2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-[(metilsulfonil)oxi]metil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 4-{5-[2-(etoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-(5-{4-isobutoxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo
- 30 4-{5-[3-(acetilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

- 2-fluoro-4-(5-{4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo
- 4-{5-[3-[(etilsulfonil)amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-cloro-4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 5 2-cloro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo
- 4-{5-[3-(propionilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-{5-[3-[(propilsulfonil)amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 10 2-fluoro-4-{5-[2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-{5-[2',3'-dimetoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 15 4-{5-[2,2'-bis(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[2'-(metoximetil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-cloro-4-(5-{2'-metil-2-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 20 4-{5-[2'-etoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 4-{5-[2',5'-difluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2-fluoro-4-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 25 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2',3'-dimetilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo
- 2-fluoro-4-[5-(2-hidroxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo
- 2-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- 30 2-cloro-5-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

2-fluoro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

2-cloro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

5 N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

N-(3-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

10 N-(2-fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

15 [(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo

[2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etoxi]acetato de terc-butilo

4-(4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenoxi)butanoato de etilo

4-(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo

(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo

20 4-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo

(2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo

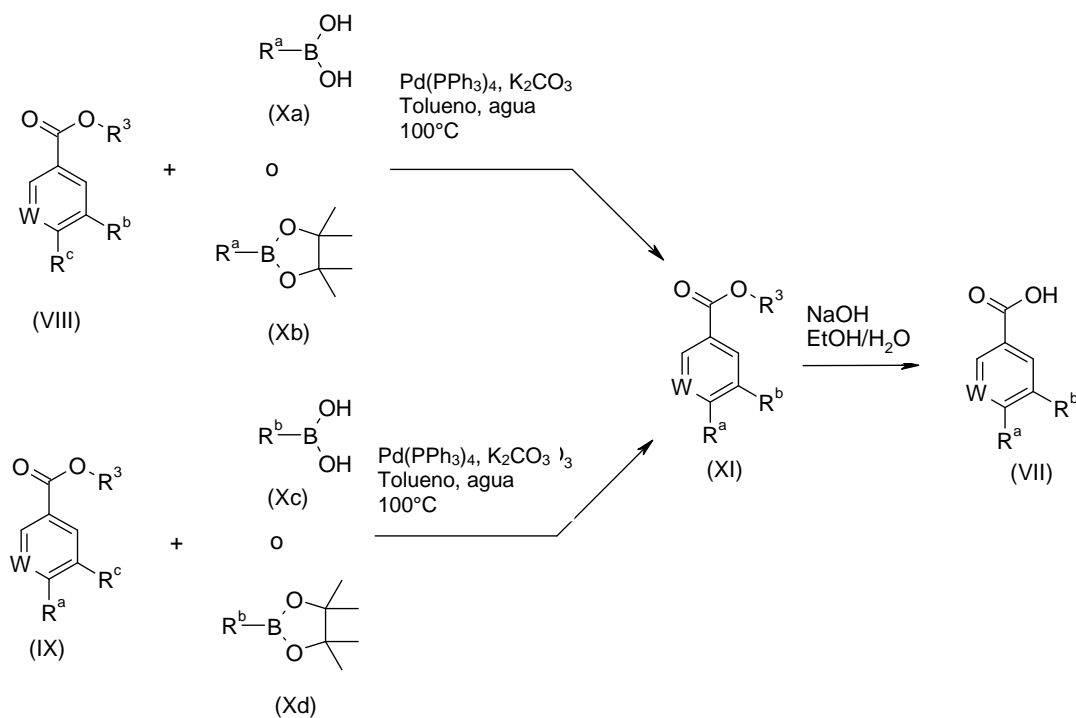
se describe más en particular en los ejemplos.

25 Los compuestos de fórmula (VII), donde R^a, R^b y W son como se definen anteriormente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales, como se describe a continuación en los ejemplos, por ejemplo mediante reacción de conjugación catalizada por metal o sustitución nucleofílica aromática en el correspondiente ácido benzoico halogenado o benzoato de alquilo.

30 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^a, R^b y W son como se definen anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción cruzada de conjugación catalizada por metal seguida de hidrólisis del éster (XI) resultante, como se muestra en el esquema 4 más adelante. Más en particular, pueden obtenerse mediante reacción de conjugación de Suzuki-Miyura entre un benzoato de alquilo (VIII), donde R^c puede ser preferiblemente Br, I o un éster de sulfonato como triflato, y un ácido borónico (Xa) o su éster (Xb), usando condiciones de reacción de Suzuki-Miyura bien conocidas como se muestra en el esquema 4 (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; Takahiro I. y Toshiaki M., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3573-3577). En un procedimiento típico, el benzoato de alquilo (VIII) y el ácido borónico (Xa) o su éster (Xb) se calientan a diversas temperaturas mediante métodos 35 térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas en presencia de una base como, pero sin limitaciones, una sal carbonato, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio, como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂, con la posible adición de ligandos fosfina como PPh₃, S-Phos, X-Phos en un solvente o mezcla de solventes apropiado como THF, tolueno, dioxano, MeOH, ACN, DMF, agua. Pueden usarse todas las diferentes combinaciones descritas anteriormente. Alternativamente, el benzoato de alquilo (IX) donde R^c

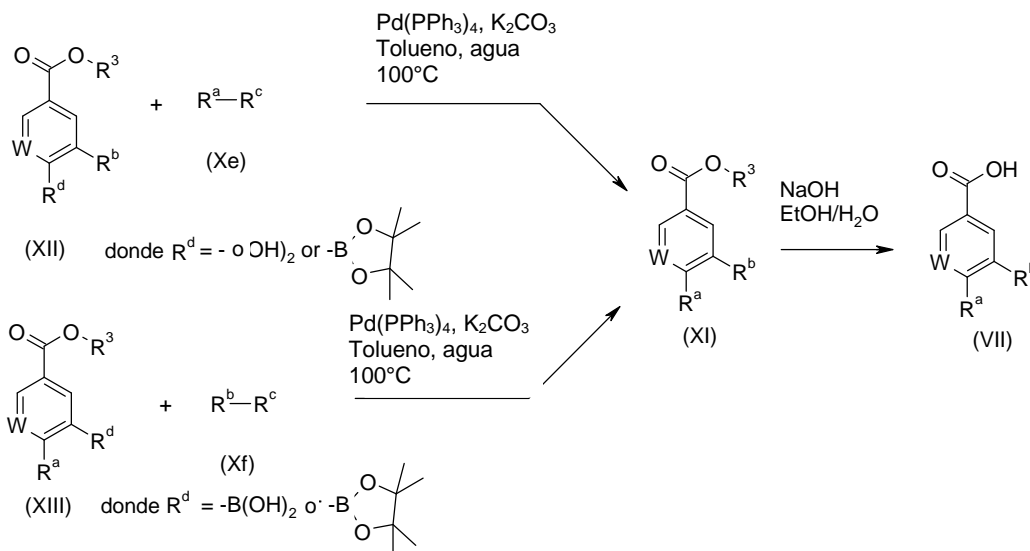
- 5 es como se definió anteriormente y el ácido borónico (Xc) o su éster (Xd) pueden conjugarse con el mismo procedimiento catalizado por paladio descrito anteriormente. El éster (XI) resultante puede hidrolizarse a continuación usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, el uso de un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 4



- 10 Una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W son como se define anteriormente, puede ser a través de la reacción de conjugación de Suzuki-Miyura entre un benzoato de alquilo y ácido borónico o su derivado éster de fórmula (XII) o (XIII), donde R^d es un ácido borónico o tetrametildioxaborolano, con un arilo opcionalmente sustituido, respectivamente (Xe) y (Xf), donde R^c es preferiblemente Br, I o un éster sulfonato como triflato, usando las condiciones de reacción de Suzuki-Miyura bien conocidos como se muestra en el esquema 5 más adelante y se describe a continuación. El éster resultante puede hidrolizarse en
- 15 compuestos de fórmula (VII) en las condiciones descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuación.

Esquema 5

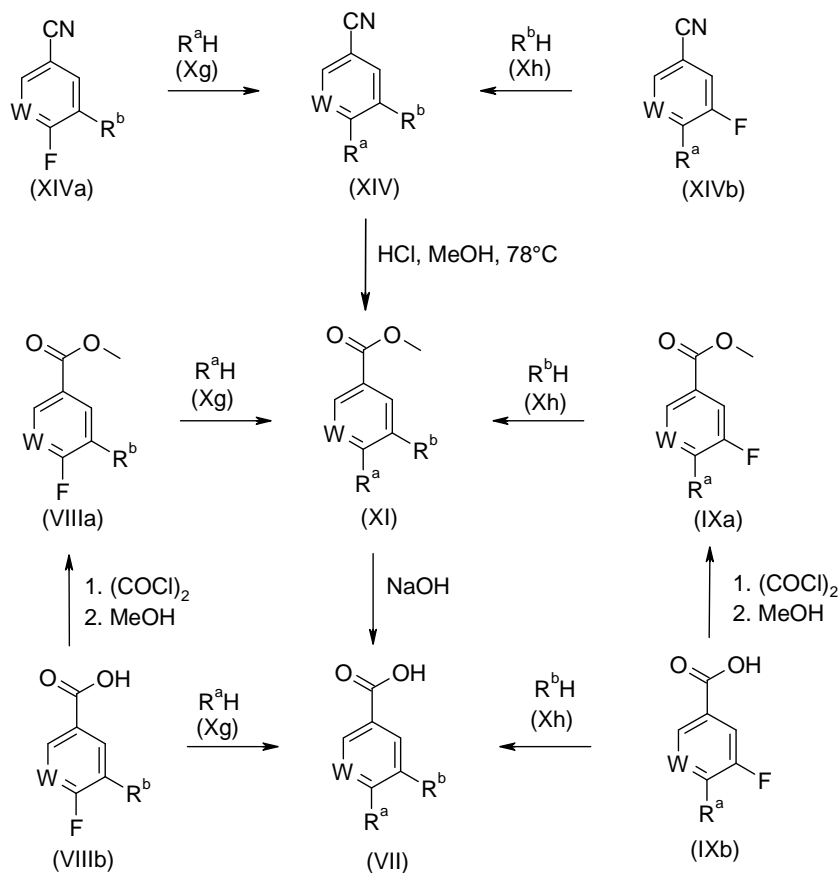


5 Una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W se definen como anteriormente, puede ser la adición de un derivado amino R^aH de fórmula (Xg) a un benzoato de alquilo de fórmula (VIIIa) o a un ácido benzoico de fórmula (VIIIb), según se describe en el esquema 6, con presencia opcional de una base adecuada, como TEA, DIEA, NMM en un solvente como THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C , preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una a 24 h. También puede usarse puro, como solvente, un derivado amino R^aH de fórmula (Xg). Alternativamente,

10 los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse mediante la adición de un derivado amino R^bH de fórmula (Xh) a un benzoato de alquilo (IXa) o un ácido benzoico (IXb), según se describe en el esquema 6, en las condiciones de reacción descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuación. En los casos en que se obtiene primero el éster de fórmula (XI), este puede hidrolizarse en compuestos de fórmula (VII) en las condiciones descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuación. Alternativamente, puede añadirse un derivado amino de fórmula (Xg) y (Xh) respectivamente al benzonitrilo (XIVa) y (XIVb) en condiciones similares a las descritas anteriormente y en los ejemplos que aparece a continuación. El benzonitrilo resultante de fórmula (XIV) puede hidrolizarse en el éster correspondiente (XI), usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, el uso de un ácido, por ejemplo, HCl, en un solvente adecuado como THF, metanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20°C a

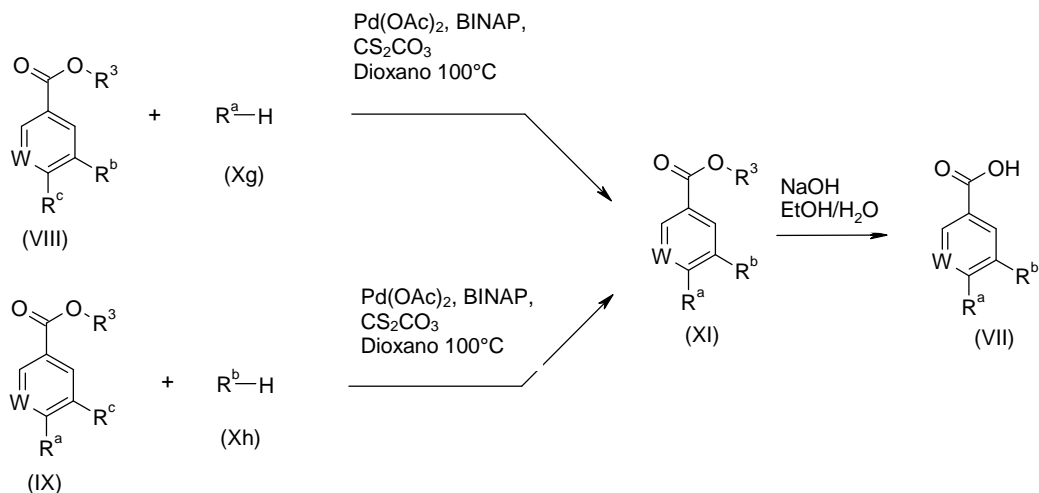
20 aproximadamente 100°C , preferiblemente a 78°C , durante 12 h a 48 h.

Esquema 6



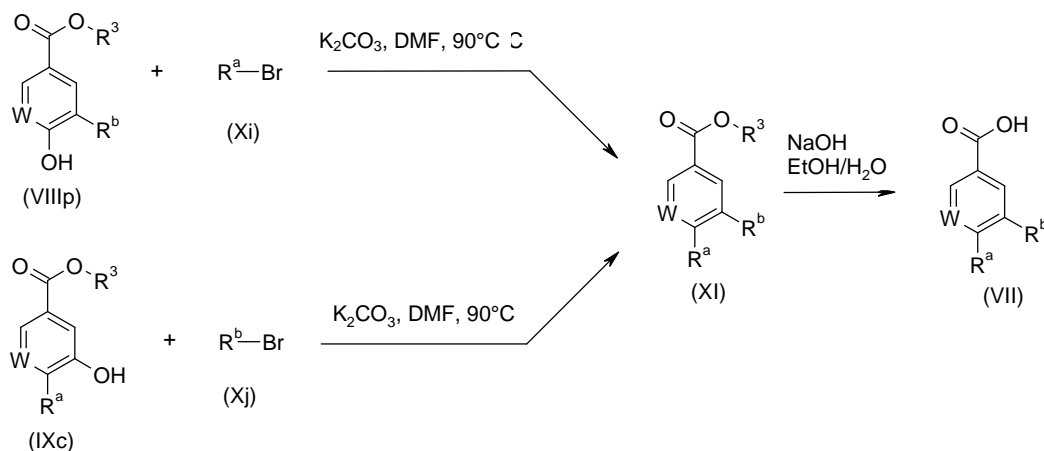
- Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (IXa), donde R^a , R^b y W son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis, como se describe a continuación en los ejemplos. Típicamente, pueden prepararse mediante esterificación del correspondiente ácido benzoico, (VIIIb) y (IXb) respectivamente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, la formación del correspondiente cloruro de ácido con cloruro oxálico, seguido de la adición del alcohol adecuado, como MeOH para el carboxilato de metilo, a temperaturas que oscilan de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $50^\circ C$, preferiblemente a TA durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 horas.
- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W son como se definen anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción cruzada de conjugación catalizada por metal seguida de hidrólisis del éster de fórmula (XI) resultante, como se muestra en el esquema 7 más adelante. Más en particular, pueden obtenerse mediante reacción de conjugación cruzada de Buchwald-Hartwig entre un benzoato de alquilo de fórmula (VIII) o (IX), donde R^c puede ser preferiblemente Br, I o un éster de sulfonato como triflato y un derivado amino, respectivamente (Xg) o (Xh), usando condiciones de reacción de Buchwald-Hartwig bien conocidas como se muestra en el esquema 7 más adelante (Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr.Chem.* **2002**, 219, 131-209; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (2ª edición)* **2004**, 2, 699-760). En un procedimiento típico, el benzoato de alquilo de fórmula (VIII) y (IX), y los derivados (Xg) y (Xh) respectivamente se calientan a diversas temperaturas mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas en presencia de una base como, pero sin limitaciones, una sal carbonato, por ejemplo, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio, como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, con la posible adición de ligandos fosfina como BINAP, X-Phos, en un solvente o mezcla de solventes apropiados como THF, tolueno, dioxano, MeOH, ACN, DMF, agua. Pueden usarse todas las diferentes combinaciones descritas anteriormente. El éster resultante de fórmula (XI) puede hidrolizarse a continuación usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, el uso de un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio, en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $60^\circ C$, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.
- 10
 15
 20
 25

Esquema 7



5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII) donde W es como se define anteriormente y donde R^a o R^b es OA pueden prepararse añadiendo bromuro de alquilo (Xi) o (Xj) a los correspondientes compuestos intermedios de fórmula (VIIIp) o (IXc) respectivamente, en presencia de una base, por ejemplo, K₂CO₃ en DMF a aproximadamente 90 °C. Dicha transformación también puede realizarse con compuestos de fórmula (I), donde R^a o R^b es OH, como se describe más adelante en los ejemplos.

Esquema 8



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

ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

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

ácido 3-metil-4-(4-metil-3-tienil)benzoico

15 ácido 2'-metil-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoico

ácido 2-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico

- ácido 3-nitro-4-piperidin-1-ilbenzoico
- ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico
- ácido 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoico
- ácido 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil) benzoico
- 5 ácido 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoico
- ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoico
- ácido 4-(2,6-dimetilfenil)benzoico
- ácido 2',4'-dimetoxi-2-metil bifenil-4-carboxílico
- ácido 4-nitro-3-piperidin-1-ilbenzoico
- 10 ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
- ácido 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoico
- ácido 2',5'-dimetoxi-2-metil bifenil-4-carboxílico
- ácido 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilbenzoico
- ácido 4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilbenzoico
- 15 ácido 3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico
- ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico
- ácido 2-metil-1,1':2',1"-terfenil-4-carboxílico
- ácido 2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
- ácido 2-(metoximetil)-2'-metil bifenil-4-carboxílico
- 20 ácido 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotínico
- ácido 2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico
- ácido 4-isobutoxi-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico
- ácido 3-(acetilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico
- ácido 4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonil)amino]-benzoico
- 25 ácido 4-(dimetilamino)-3-nitrobenzoico
- ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico
- ácido 4-bromo-3-(metoximetil)benzoico
- ácido 2'-metil-2-(metilsulfonil)bifenil-4-carboxílico
- ácido 2'-(metoximetil)-2-metil bifenil-4-carboxílico
- 30 ácido 2'-metil-2-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-carboxílico

ácido 2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 2-(etoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 2-(3-metoxipropil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

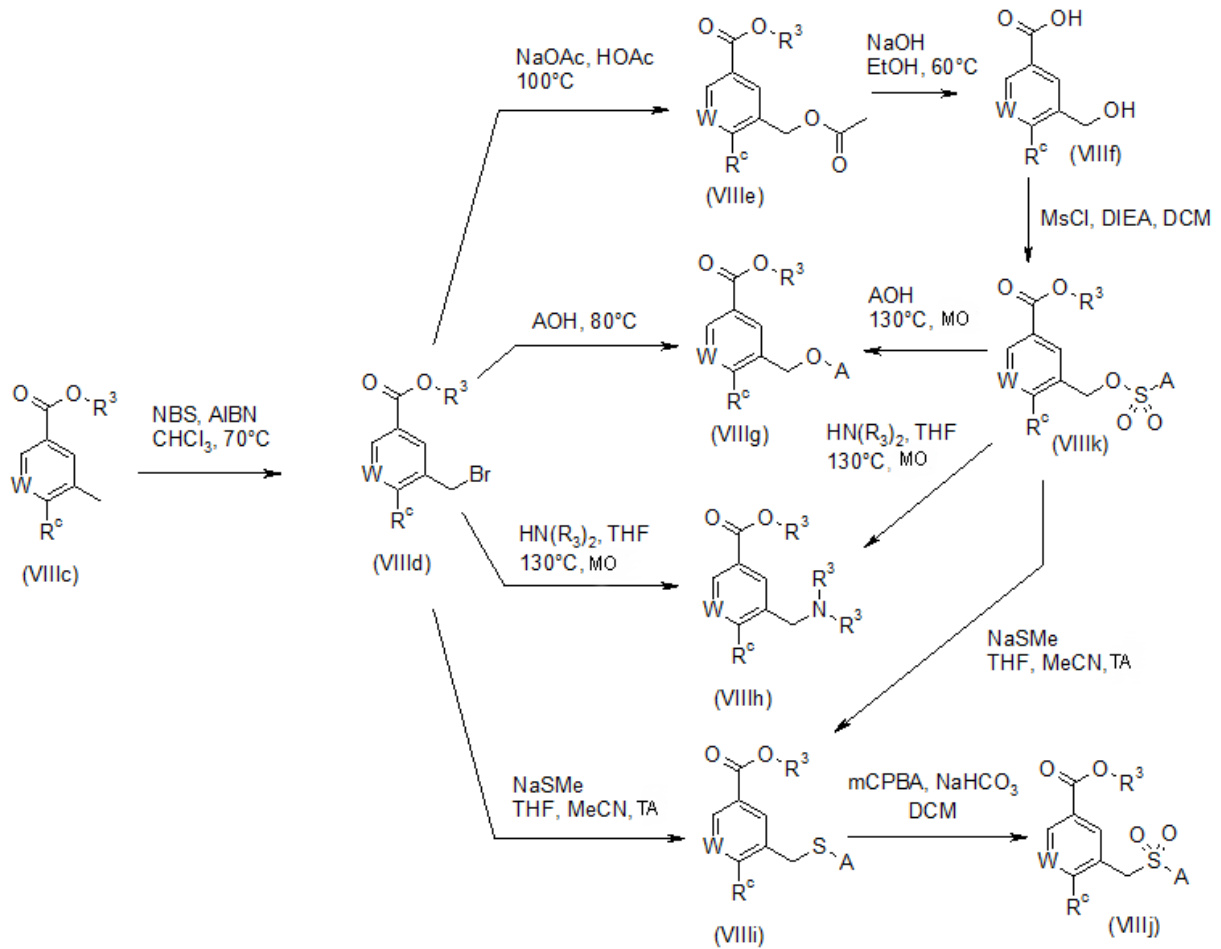
5 ácido 4-isopropoxi-3-(metoxi metil) benzoico

ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales, como se describe en los ejemplos de este documento. Típicamente, cuando R^b es (CH₂)OH, (CH₂)OA, (CH₂)N(R³)₂ o (CH₂)SO₂Me, R^c es F, Cl, Br, I o un éster sulfonato como triflato y R³ es como se define anteriormente, los compuestos de fórmula (VIII), respectivamente (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (VIIIj), pueden prepararse mediante brominación del correspondiente derivado toluilo (VIIIc) seguida de una reacción S_N2 en el derivado bromuro de bencilo (VIId) con un grupo adecuado como por ejemplo, pero no exclusivamente, una sal acetato, por ejemplo NaOAc en HOAc, una sal alcoholato, por ejemplo, NaOA en el correspondiente alcohol, THF o DMF, un alcohol, por ejemplo, HOA, que puede usarse como solvente, una amina, por ejemplo HN(R³)₂ o una sal de tiolato, por ejemplo, NaSA, en un solvente adecuado como por ejemplo, pero no exclusivamente, THF, MeCN, DMF, a una temperatura que oscila de TA a 130 °C, con el uso posible del microondas (véase el esquema 9). La hidrólisis del grupo acetato en los compuestos de fórmula (VIIIe), usando condiciones bien conocidas para los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, hidróxido sódico en EtOH a aproximadamente 60 °C, proporcionó compuestos de fórmula (VIIIf). La oxidación del sulfuro de los compuestos de fórmula (VIIIi), usando condiciones bien conocidas para los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, mCPBA, proporcionó compuestos de fórmula (VIIIj). Los compuestos de fórmula (VIIIf), cuando R^b es (CH₂)OH, pueden transformarse adicionalmente en el correspondiente sulfonato de alquilo (VIIIk) que puede usarse como material de partida para reacciones S_N2 de forma similar a (VIIIb), como se muestra en el esquema 9. Esta diversificación también puede realizarse en una etapa posterior, sobre compuestos de fórmula (I) donde R^b es (CH₂)OH como se describe más adelante en los ejemplos.

Esquema 9

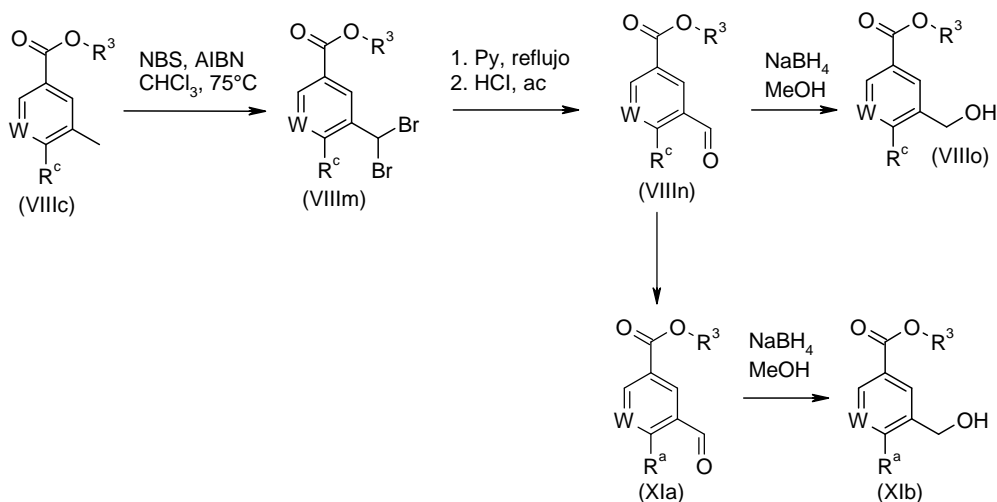


Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIIIIf) pueden prepararse mediante doble brominación de (VIIIc), seguido de hidrólisis de (VIIIIm), como se describe en el esquema 10. La reducción del derivado benzaldehído resultante de fórmula (VIIIIn), con un agente reductor adecuado como, pero sin limitaciones, NaBH₄, produce del alcohol bencílico de (VIIIIf), compuesto (VIIIo). La transformación de compuestos de fórmula (VIIIIn) en compuestos de fórmula (XIa) mediante reacción de conjugación cruzada catalizada por metal o reacción S_NAr puede realizarse en primer lugar. A continuación, la reducción proporciona el correspondiente alcohol de fórmula (XIa), como se describe en el esquema 10.

5

10

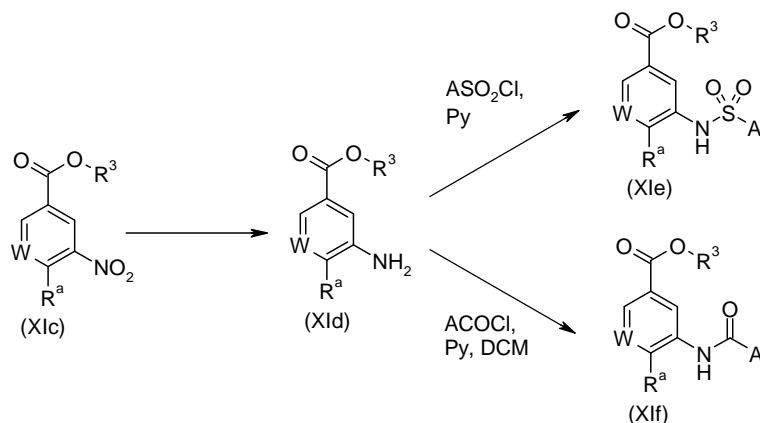
Esquema 10



5 Cuando R^b es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{COA}$, donde $n = 0$ y R^a , R^3 y W se definen como anteriormente, los compuestos de fórmula (XIe) o (XIf) respectivamente pueden sintetizarse a partir de los compuestos de fórmula (XIc), como se describe en el esquema 11. Tras la reducción del grupo nitro, la anilina (XI d) resultante puede transformarse en una sulfonamida (XI e) con la adición de ASO_2Cl o en una amida (XI f) con la adición de ACl , en presencia de una base como por ejemplo, pero sin limitaciones, TEA, DIEA, NMM, piridina, en un solvente o mezcla de solventes como DCM, DMF, piridina. Esta diversificación también puede realizarse en una etapa posterior, sobre compuestos de fórmula (I) donde R^b es NH_2 , como se describe más adelante en los ejemplos.

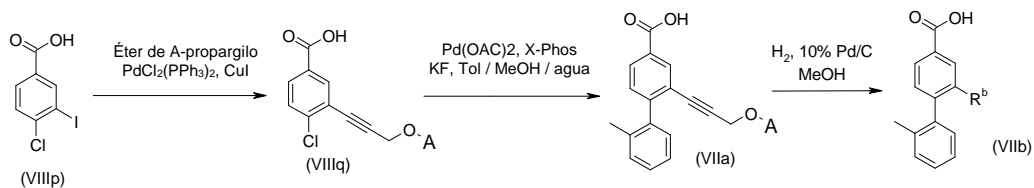
10

Esquema 11



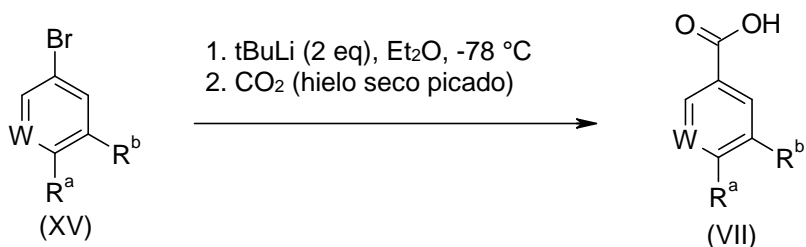
15 Los compuestos de fórmula (VIIb), donde R^b es $(\text{CH}_2)_3\text{OA}$, pueden sintetizarse a partir del compuesto (VIIIp) por medio de las reacciones de conjugación cruzada secuenciales de Sonogashira y Suzuki-Miyura, como se describe en el esquema 12. Los compuestos de fórmula (VIIa) resultantes pueden reducirse a continuación mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia como por ejemplo, pero sin limitaciones, Pd/C en atmósfera de H_2 , obteniéndose compuestos de fórmula (VIIb).

Esquema 12



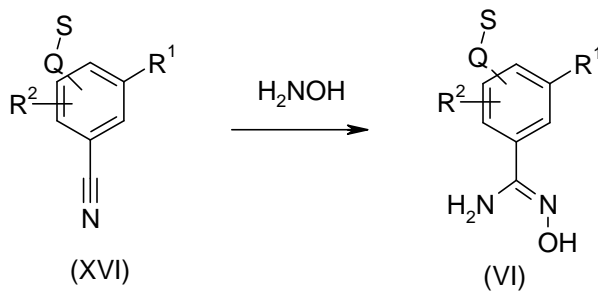
5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^a, R^b y W se definen como anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XV) en un proceso de dos etapas, como se describe en el esquema 13. La primera etapa es un intercambio de metal halógeno con típicamente, pero no exclusivamente, una sal de alquilo de litio como *n*BuLi o *t*BuLi. La segunda etapa es la adición de CO₂, en estado de gas o sólido, como electrófilo.

Esquema 13



10 Los compuestos de fórmula (VI), donde R¹, R², Q y S son como se define anteriormente, pueden prepararse según el esquema 14 mediante la adición de hidroxilamina al correspondiente benzonitrilo sustituido de fórmula (XVI) en un solvente o mezcla de solventes, como EtOH, agua, a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 14

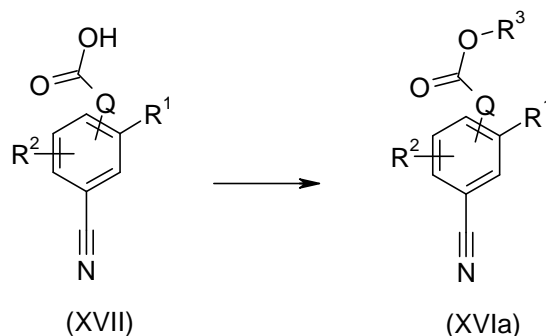


15 El método para preparar los compuestos de fórmula (VI) seleccionados a continuación:

- 4-[Amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo
- 4-[Amino(hidroxiimino)metil]-3-fluorobenzoato de metilo
- 4-[Amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo
- 20 2-Fluoro-5-[(hidroxiamino)(imino)metil] benzoato de metilo
- 2-Hidroxi-5-[(hidroxiamino)(imino)metil]benzoato de metilo
- 4-[(Hidroxiimino)(imino)metil]-3-metoxibenzoato de metilo
- 4-[(Hidroxiimino)(imino)metil]-2-metoxibenzoato de metilo

- {4-[Amino(hidroxi imino)metil]-2-fluorofenoxi}acetato de terc-butilo
- N-{4-[Amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorofenil}glicinato de terc-butilo
- [[3-[Amino(hidroxiimino)metil]bencil](metil)amino]acetato de terc-butilo
- 4-[Amino(hidroxiimino)metil]-2,5-difluorobenzoato de metilo
- 5 3-[Amino(hidroxiimino)metil]-4-metoxibenzoato de metilo
- 5-[Amino(hidroxil imino)metil]-2-clorobenzoato de metilo
- 2-Cloro-5-fluoro-4-[(hidroxilamino)(imino)metil]benzoato de metilo
- 4-[Amino(hidroxiimino)metil]-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo
- 4-[Amino(hidroxil imino)metil]-2-cloro-5-metoxibenzoato de metilo
- 10 N-{5-[Amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- Éster terc-butílico del ácido {terc-butoxicarbonil-[3-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-amino}-acético
- 3-[[3-[Amino(hidroxiimino)metil]bencil](metil)amino]propanoato de terc-butilo
- N-{5-[Amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- N'-hidroxi-3-(metilsulfonil)bencenocarboximidamida
- 15 (2-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etoxi)acetato de terc-butilo
- 4-{4-[Amino (hidroxiimino)metil]-2-fluorofenoxi}butanoato de etilo
- 4-{3-[Amino(hidroxi imino)metil]fenoxi}butanoato de etilo
- 3-(1,3-dioxolan-2-il)-N'-hidroxibencenocarboximidamida
- (Terc-butil {3-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]bencil}(2-hidroxietyl)carbamato
- 20 (Terc-butil {3-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]bencil}(2-metoxietyl)carbamato
- 4-[Amino(hidroxiimino)metil]benzamida
- N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencenocarboximidamida
- N'-hidroxi-3-(2-hidroxietyl)bencenocarboximidamida
- N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida
- 25 N'-hidroxi-3-[(2-metoxietoxi)metil]bencenocarboximidamida
- N'-hidroxi-3-[(2-hidroxietyl)metil]bencenocarboximidamida
- N-Hidroxi-3-[[2-(metoxi-etyl)-metil-amino]-metil]-benzamidina
- N-Hidroxi-3-[[2-(metoxi-etyl)-metil-amino]-metil]-benzamidina
- se describe más en particular en los ejemplos.

Esquema 15

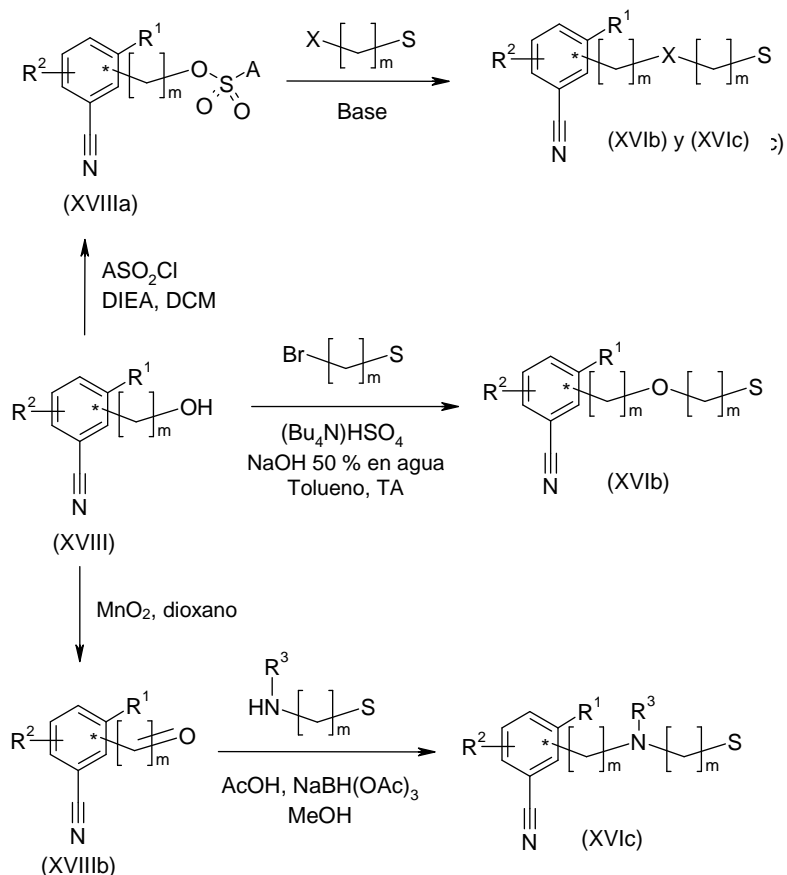


Los compuestos de fórmula (XVI), donde R^1 , R^2 , Q y S son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, cuando S es $COOR^3$ como se define anteriormente, los compuestos de fórmula (XVIa) pueden prepararse conjugando el correspondiente ácido carboxílico de fórmula (XVII) con un alcohol, usando condiciones como, pero sin limitaciones, la formación del correspondiente cloruro de ácido de compuestos de fórmula (XVII) con cloruro de oxalilo, seguido de la adición del alcohol adecuado, como MeOH a temperaturas que oscilan de aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente a TA durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 horas, como se describe en el esquema 15. También pueden prepararse con agentes de conjugación convencionales como por ejemplo, pero sin limitaciones, EDC, HATU, TBTU, en presencia o ausencia de bases como TEA, DIEA, NMM en el alcohol adecuado, como MeOH, a una temperatura entre aproximadamente $20\text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (XVIb) donde $Q = (CH_2)_mX(CH_2)_m$, $X = -O-$, y R^1 , R^2 , m y S se definen como anteriormente, a partir de alcohol (XVIII), mediante la adición de un electrófilo, $LG-(CH_2)_mS$, donde LG- es un grupo saliente, como por ejemplo, pero no exclusivamente Br, I, OMs, en presencia de una base como LiHMDS, NaH, NaOH, en un solvente o una mezcla de solventes como THF o tolueno-agua en presencia de un agente de transferencia de fase como, pero sin limitaciones, $(Bu_4N)HSO_4$ a temperaturas que oscilan de TA a aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$ como se describe en el esquema 16. Alternativamente, el alcohol (XVIII) puede transformarse en los correspondientes grupos mesilo o tosilo, que pueden reaccionar a continuación con un alcohol (para $X = -O-$) o una amina (para $X = -NR^3-$), obteniéndose los compuestos de fórmula (XVIb) y (XVIc) respectivamente, donde $Q = (CH_2)_mX(CH_2)_m$ y R^1 , R^2 , m y S son como se definen anteriormente (esquema 16). El alcohol (XVIII) puede oxidarse al correspondiente aldehído (XVIIIb), según el esquema 16.

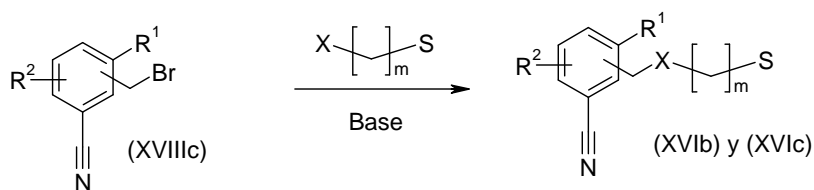
A continuación, una aminación reductora de los compuestos de fórmula (XVIIIb) con una amina adecuada, da lugar a compuestos de fórmula (XVIc), donde $Q = (CH_2)_mX(CH_2)_m$ con $X = -NR^3-$, y R^1 , R^2 , m y S son como se define anteriormente, según el esquema 16. Las transformaciones diferentes descritas en el esquema 16 pueden realizarse en los compuestos de fórmula (I) con el patrón de sustitución adecuado, como se describe en los ejemplos.

Esquema 16



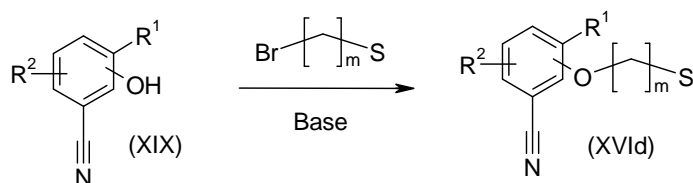
5 Alternativamente, la adición de un alcohol o una amina a bromuro de bencilo de fórmula (XVIIIc), como se describe en el esquema 17, en presencia de una base como, pero sin limitaciones, DIEA, TEA, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , en un solvente adecuado como MeCN, THF, DMF, produciendo los compuestos de fórmula (XVIb) y (XVIc), donde Q = $(\text{CH}_2)\text{X}(\text{CH}_2)_m$, X = -O- o $-\text{NR}^3-$ respectivamente, y R^1 , R^2 , m y S son como se define anteriormente.

Esquema 17



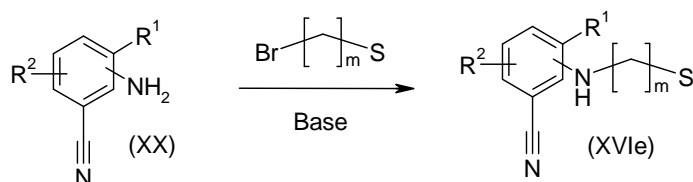
10 Un derivado fenol de fórmula (XIX) puede transformarse en compuestos de fórmula (XVIc) mediante una reacción de Mitsunobu o alquilación, usando condiciones conocidas por el experto en la materia y como se describe a continuación en los ejemplos. Típicamente, la alquilación del fenol con $\text{LG}-(\text{CH}_2)_m-\text{S}$, donde LG- es un grupo saliente como por ejemplo, pero sin limitaciones, Br, I, OMs, se realiza en un solvente como THF o DMF, en presencia de una base como DIEA, TEA, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 100 °C.

Esquema 18



Alternativamente, un derivado anilina de fórmula (XX) puede transformarse en compuestos de fórmula (XVIe) mediante una reacción de alquilación, usando condiciones conocidas por el experto en la materia y como se describe a continuación en el esquema 19 y en los ejemplos. Típicamente, la alquilación de la anilina con LG-(CH₂)_mS, donde LG- es un grupo saliente como, pero no exclusivamente, Br, I, OMs, se realiza en un solvente como THF o DMF, en presencia de una base como DIEA, TEA, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 100 °C.

Esquema 19

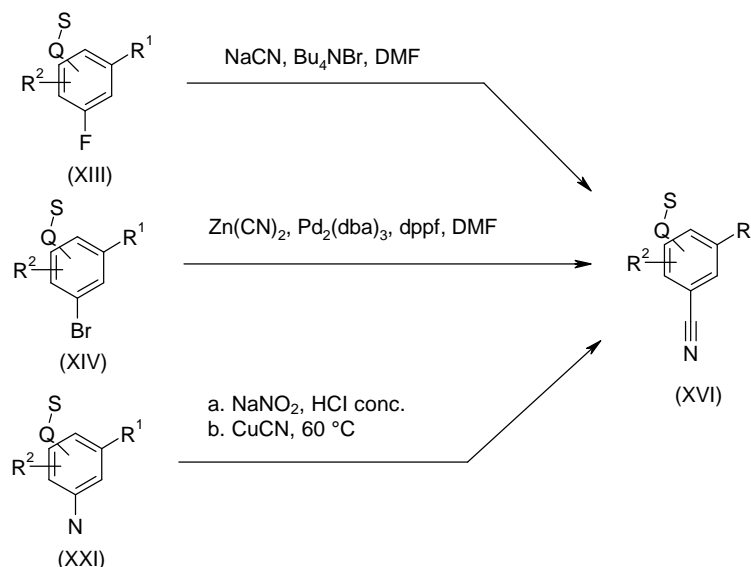


Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVI), donde Q, S, R¹ y R² son como se definen anteriormente, pueden obtenerse a partir del correspondiente fluoruro de arilo (XIII) mediante sustitución nucleofílica aromática con una sal de cianuro, típicamente, pero no exclusivamente, cianuro sódico en presencia de bromuro de tetrabutilamonio, en un solvente como DMF y a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a aproximadamente 60 °C, durante varias horas, por ejemplo 12 h, como se describe en el esquema 20, según Jenkins, T. J. y col. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 566.

La cianación catalizada por metal del bromuro de arilo de fórmula (XIV) puede usarse como estrategia alternativa, como se muestra en el esquema 20. La adición de Zn(CN)₂ en presencia de un catalizador de paladio como, pero sin limitaciones, Pd₂(dba)₃ o Pd(PPh₃)₄, con la adición opcional de un ligando como dppf (según Maligres, P. E. y col. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8193-8195), y derivados de cinc como, pero sin limitaciones, polvo de Zn y Zn(OAc)₂ (según Chidambaram, R. y col. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1441-1444) en un solvente como DMF y a una temperatura que se eleva de TA a 150 °C, típicamente a 100 °C, lleva a la formación de compuestos de fórmula (XI). La cianación del bromuro de arilo de fórmula (XIV) puede también realizarse en ausencia de paladio, con el uso de CuCN en DMF (según Couture, C.; Paine, A.J. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 111-120).

El grupo cianuro puede introducirse mediante reacción de Sandmeyer, partiendo de una anilina de fórmula (XXI), como se describe en el esquema 20. Su transformación en la correspondiente sal de diazonio puede conseguirse con nitrito de sodio en presencia de un ácido mineral, como HCl en agua. A continuación se puede hacer reaccionar adicionalmente con cianuro de cobre, preparado a partir de una mezcla de CuCN y KCN en agua a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C obteniéndose los compuestos de fórmula (XI) (según Barraclough, P. y col. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 507-512). Los derivados de anilina iniciales de fórmula (XXI) están disponibles en el mercado o pueden obtenerse mediante la reducción del correspondiente grupo nitro mediante hidrogenación catalizada por Pd/C, como se describe a continuación en los ejemplos.

Esquema 20



Si los métodos de síntesis generales descritos anteriormente no fueran aplicables a la obtención de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos adecuados para su preparación conocidos por un experto en la materia.

- 5 Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente mediante la reacción de las formas ácidas con una base apropiada, normalmente un equivalente, en un cosolvente. Las bases típicas son hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzetamina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla mediante
10 concentración hasta sequedad o adición de un no solvente. En algunos casos, las sales pueden prepararse mezclando una solución del ácido con una solución del catión (etilhexanoato sódico, oleato de magnesio), empleando un solvente en el que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse por otra parte mediante la concentración y adición de un no solvente.

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

- 20 En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

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

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de fórmula (I) se liberan a partir de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector utilizado), por ejemplo, usando ácidos fuertes, usando de forma ventajosa TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, aunque no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son, preferiblemente, orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, como ácido acético, éteres, como THF o dioxano, amidas, como DMF, hidrocarburos halogenados, como DCM, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Adicionalmente, son adecuadas mezclas de los solventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están, de forma ventajosa, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C, preferiblemente entre 15 y 30 °C (TA).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden, por ejemplo, escindirse preferiblemente usando TFA en DCM o usando HCl a aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30 °C, y el grupo FMOC puede escindirse usando una solución de aproximadamente el 5 al 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30 °C.

Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo, CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino del derivado de oxadiazol de los mismos) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de un gas noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. Generalmente, la hidrogenólisis se realiza a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30 °C y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se produce bien, por ejemplo, con del 5 al 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.

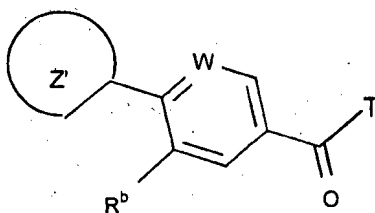
5 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o DCM; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol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

10 Los ésteres pueden estar saponificados, por ejemplo, usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100 °C. Además, el éster puede estar hidrolizado, por ejemplo, usando ácido acético, TFA o HCl.

15 Los grupos amino libres pueden además acilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sin sustituir o sustituido o hacerse reaccionar con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, de forma ventajosa en un solvente inerte, como DCM o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 °C y +30 °C.

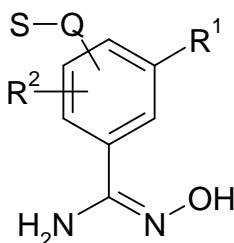
Por tanto, la invención se refiere también a la preparación de los compuestos de fórmula (I), y a las sales de los mismos, caracterizada porque

a) un compuesto de fórmula A



donde Z' y R^b tienen los significados dados anteriormente, y T es OH, o un grupo saliente, como Cl, Br, I, imidazolilo, pentafluorofenoxi, o el producto de la reacción de clorofornato de isobutilo con la fórmula A, donde T es OH, se hace reaccionar con

compuestos de fórmula B



donde R^1 y R^2 Q y S tienen los significados dados anteriormente, preferiblemente en presencia de un solvente y de una base adecuada, por ejemplo una amina como TEA, DIEA o NMM, o en caso de que T sea OH, en presencia de un reactivo de condensación adecuado, como EDC, HATU y el producto resultante se cicla, preferiblemente en presencia de una amina, como DIEA, TEA o fluoruro de tetrabutilamonio

30 y opcionalmente una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente, como por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

En la literatura se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

5 Los ésteres activados se forman de forma ventajosa *in situ*, por ejemplo, a través de la adición de HOBT o N-hidroxisuccinimida.

La fórmula (I) también abarca las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término «solvatos de los compuestos» se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

10 El término «derivados farmacéuticamente utilizables» se refiere, por ejemplo, a las sales de los compuestos de fórmula I y los denominados compuestos profármaco.

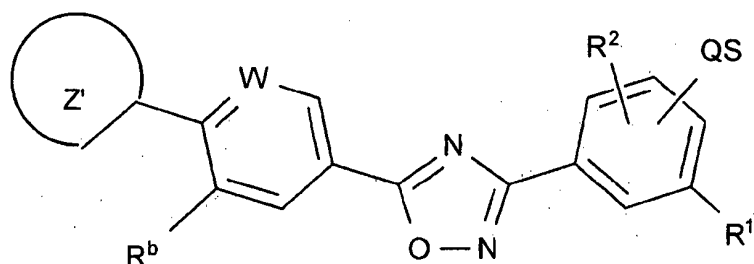
El término «derivados profármaco» se refiere a compuestos de fórmula I que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo para formar los compuestos activos.

15 Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

20 Una realización de la presente invención son los compuestos de fórmula (I)

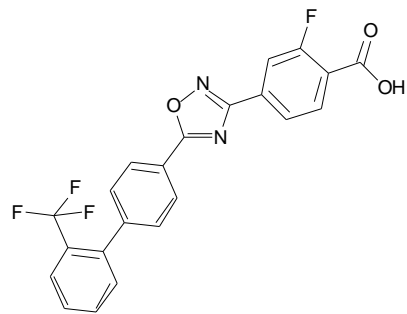


Donde W, R^b, R¹, R², Q, S y Z' son como se define anteriormente.

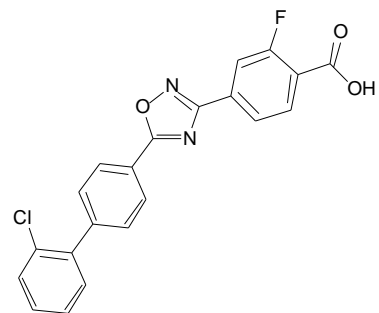
N.º de ejemplo

Estructuras

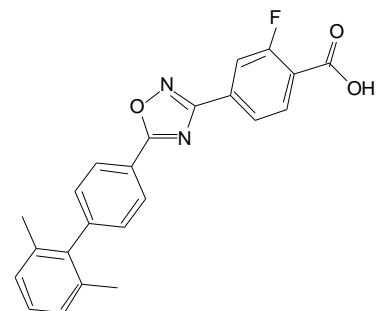
1



2



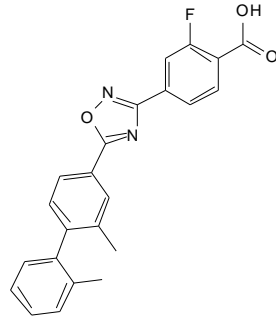
3



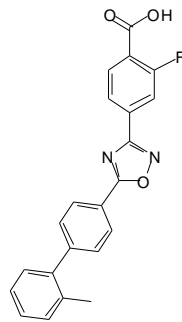
N.º de ejemplo

Estructuras

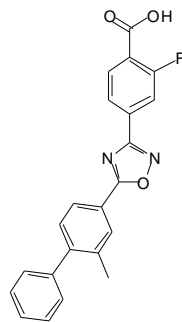
4



5



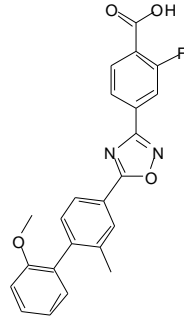
6



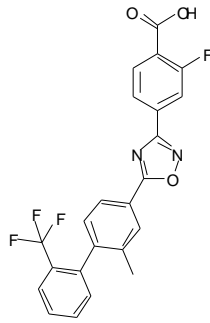
N.º de ejemplo

Estructuras

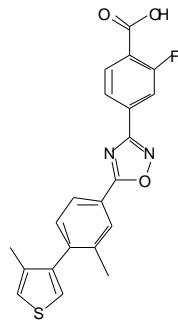
7



8



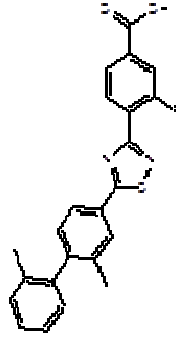
9



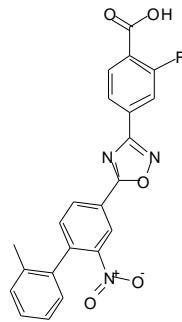
N.º de ejemplo

Estructuras

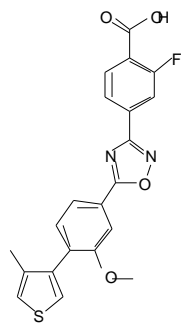
10



11



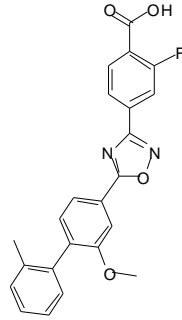
12



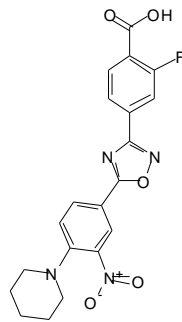
N.º de ejemplo

Estructuras

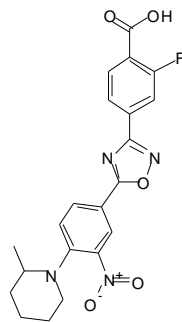
13



14



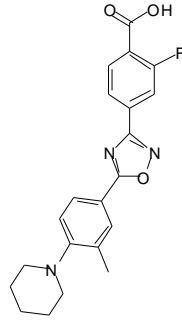
15



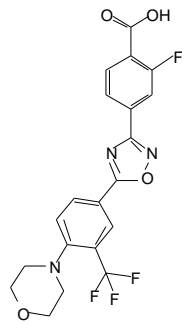
N.º de ejemplo

Estructuras

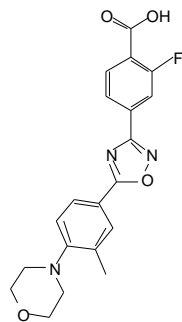
16



17



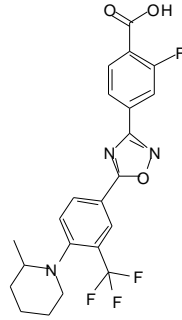
18



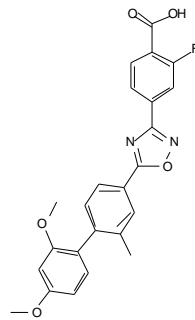
N.º de ejemplo

Estructuras

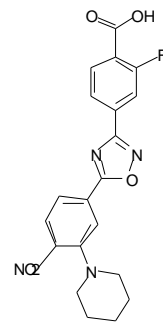
19



20



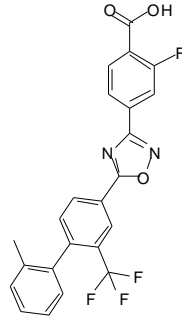
21



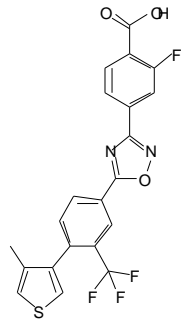
N.º de ejemplo

Estructuras

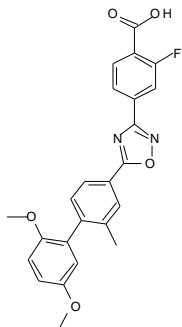
22



23



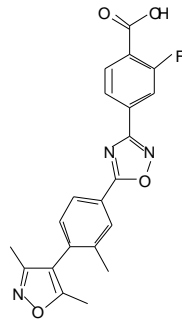
24



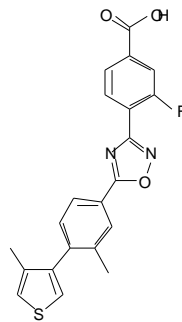
N.º de ejemplo

Estructuras

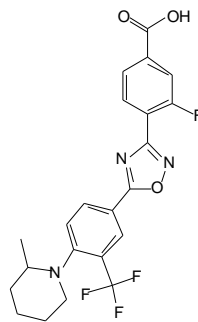
25



26



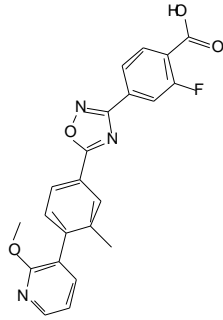
27



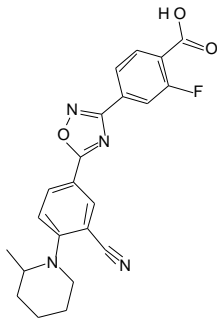
N.º de ejemplo

Estructuras

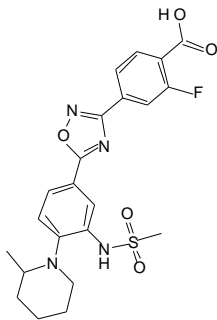
28



29



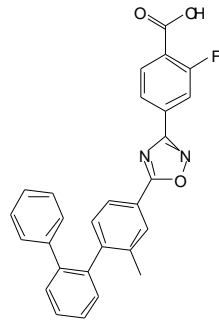
30



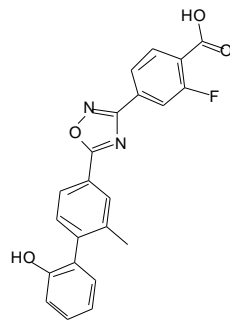
N.º de ejemplo

Estructuras

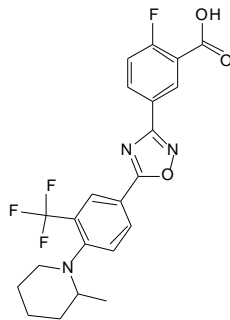
31



32



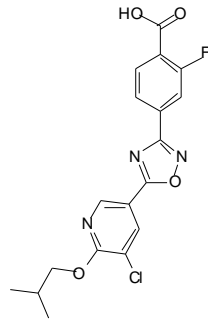
33



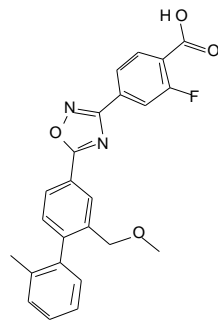
N.º de ejemplo

Estructuras

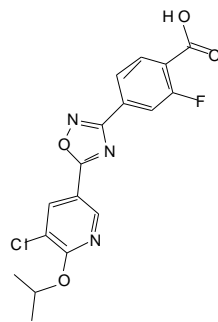
34



35

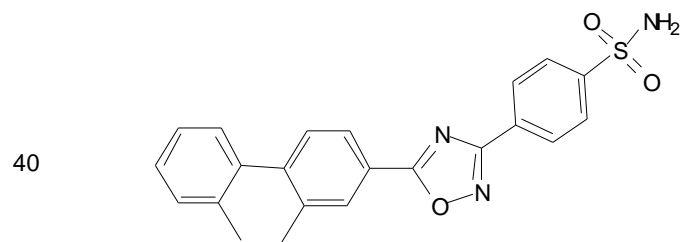
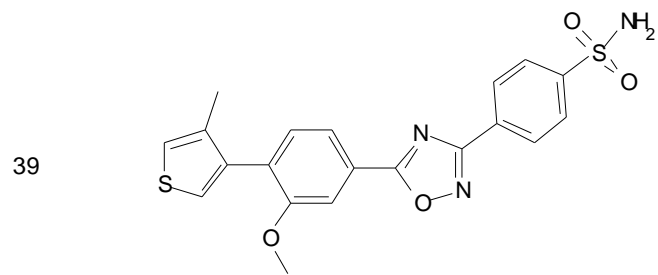
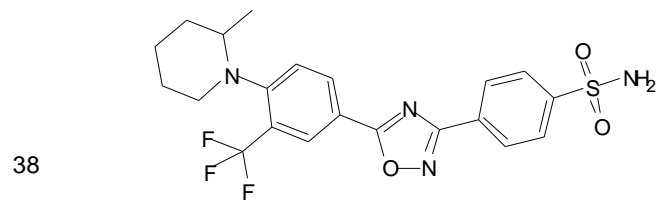
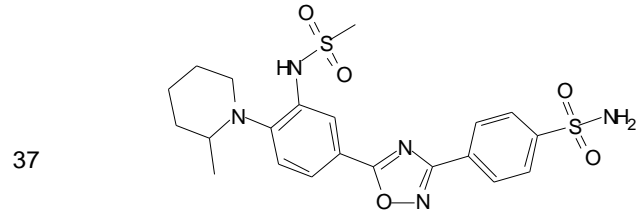


36



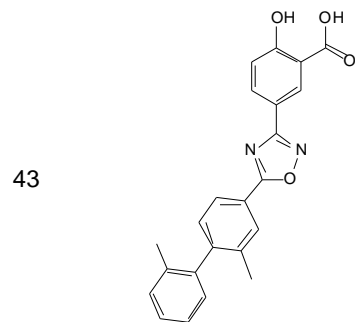
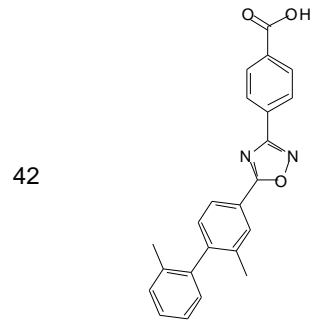
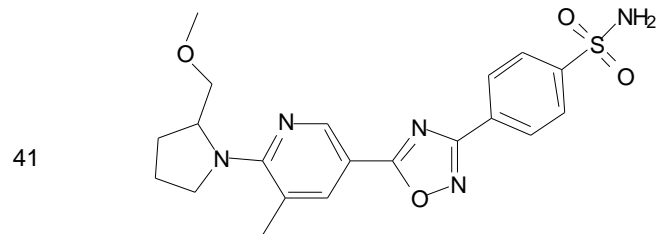
N.º de ejemplo

Estructuras



N.º de ejemplo

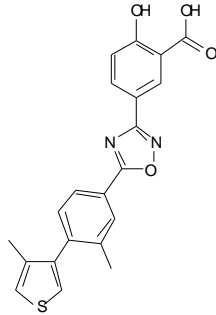
Estructuras



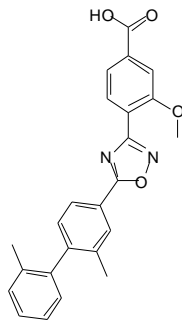
N.º de ejemplo

Estructuras

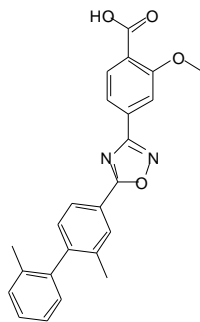
44



45



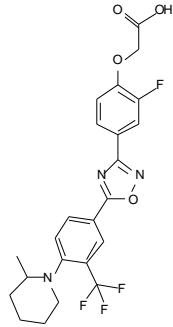
46



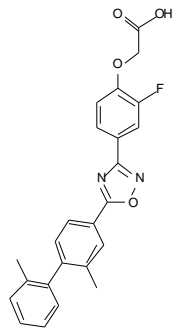
N.º de ejemplo

Estructuras

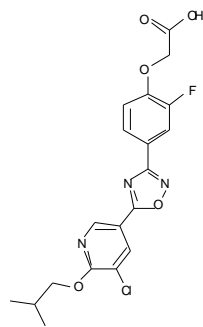
47



48



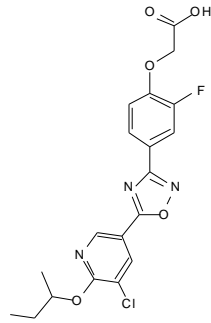
49



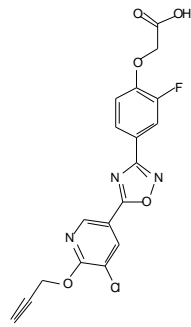
N.º de ejemplo

Estructuras

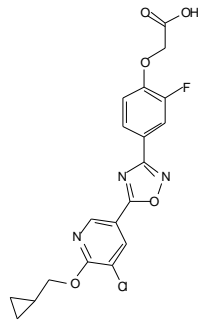
50



51



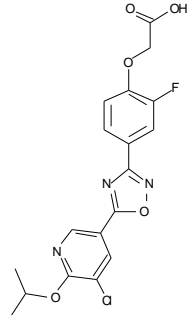
52



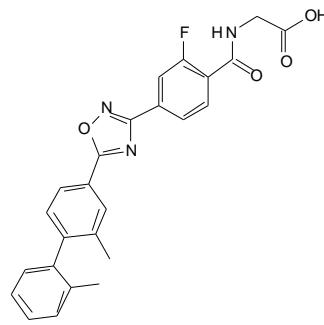
N.º de ejemplo

Estructuras

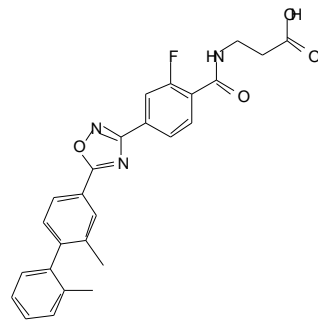
53



54



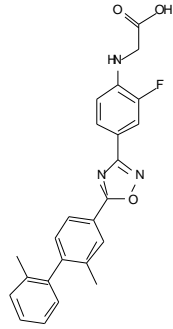
55



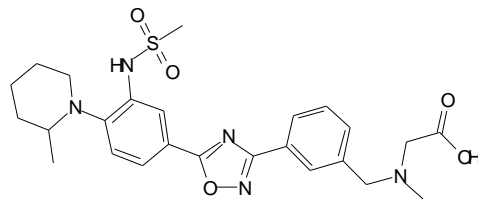
N.º de ejemplo

Estructuras

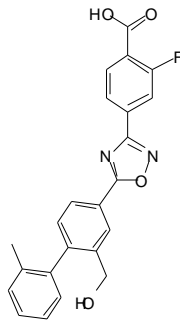
56



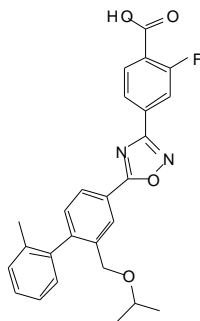
57



58



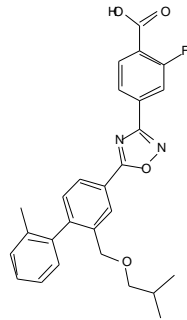
59



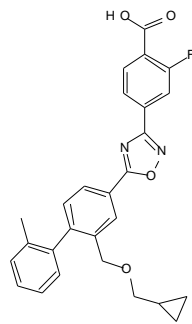
N.º de ejemplo

Estructuras

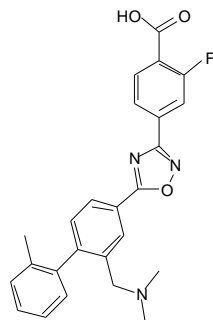
60



61



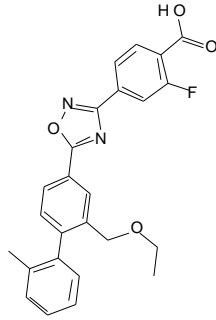
62



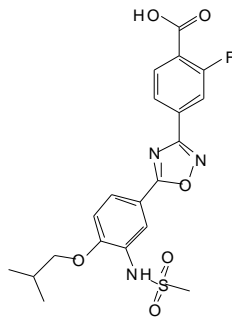
N.º de ejemplo

Estructuras

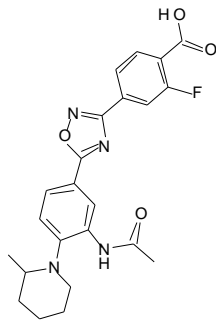
63



64



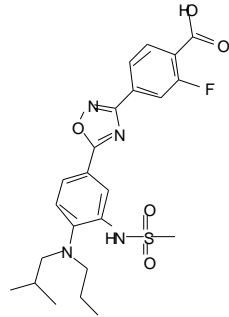
65



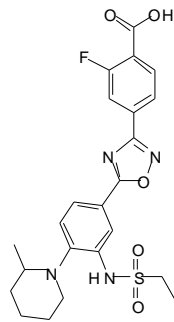
N.º de ejemplo

Estructuras

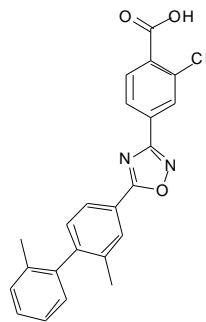
66



67



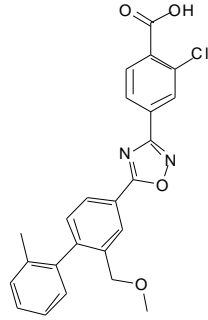
68



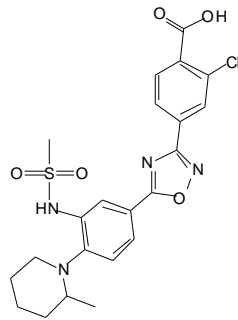
N.º de ejemplo

Estructuras

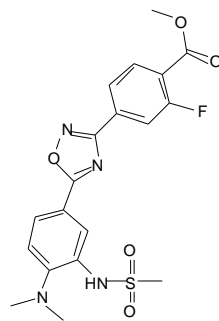
69



70



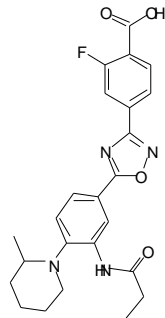
71



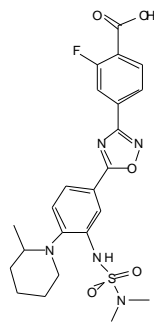
N.º de ejemplo

Estructuras

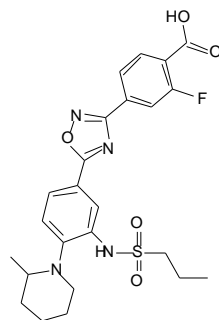
72



73



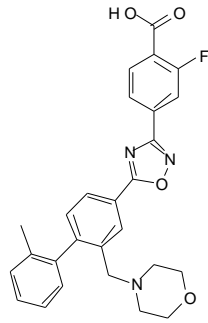
74



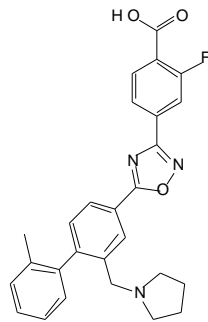
N.º de ejemplo

Estructuras

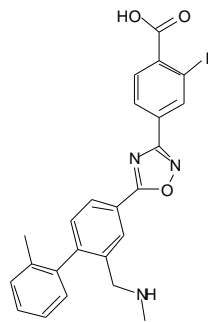
75



76



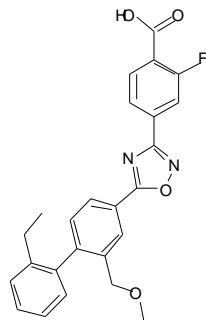
77



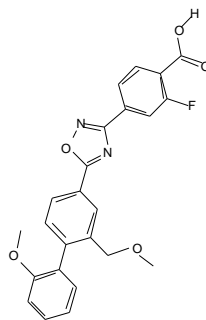
N.º de ejemplo

Estructuras

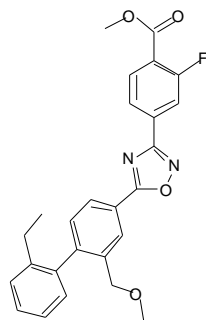
78



79



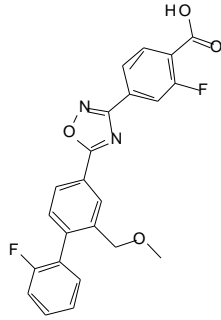
80



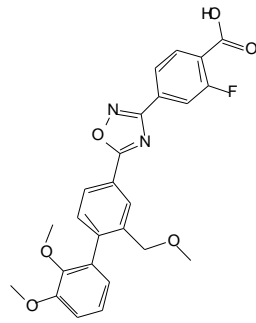
N.º de ejemplo

Estructuras

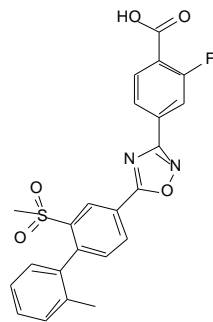
81



82



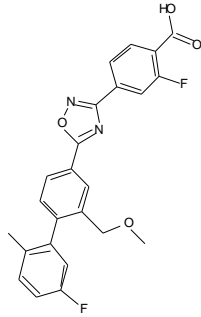
83



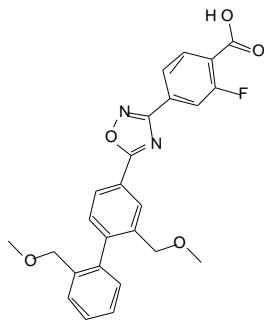
N.º de ejemplo

Estructuras

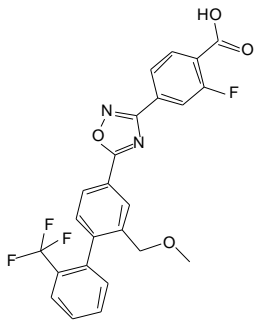
84



85



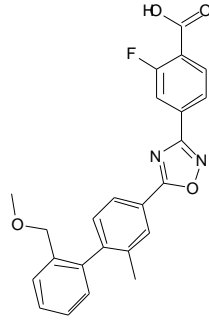
86



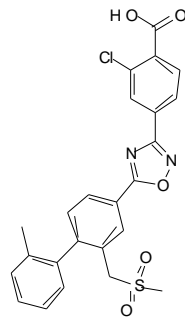
N.º de ejemplo

Estructuras

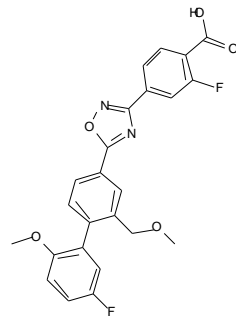
87



88



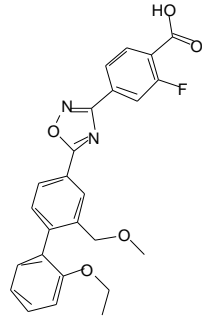
89



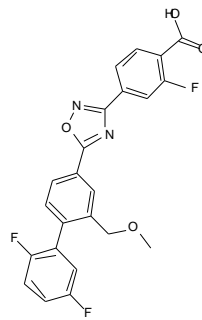
N.º de ejemplo

Estructuras

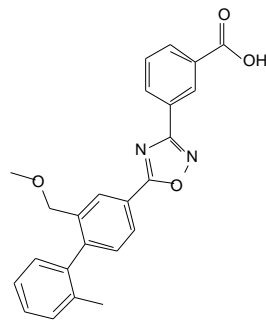
90



91



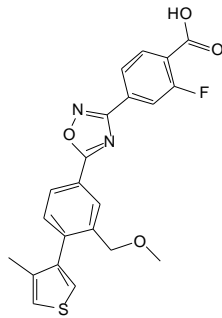
92



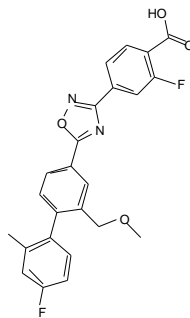
N.º de ejemplo

Estructuras

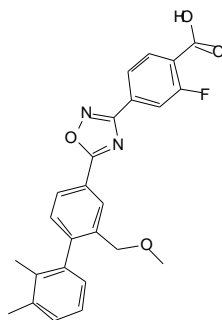
93



94



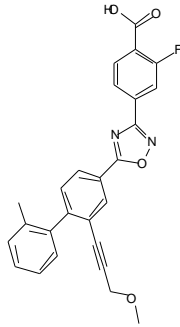
95



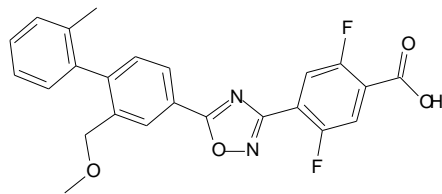
N.º de ejemplo

Estructuras

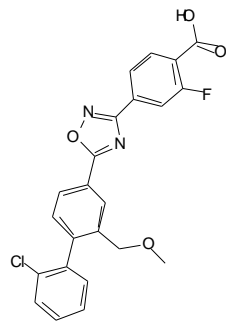
96



97



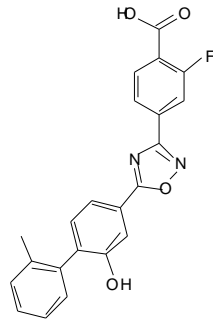
98



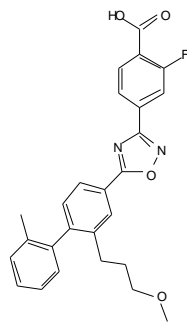
N.º de ejemplo

Estructuras

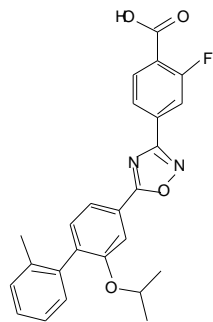
99



100



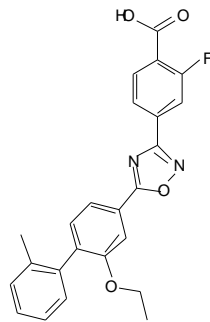
101



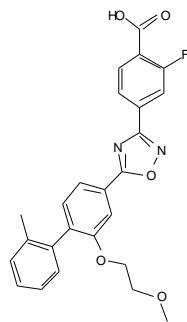
N.º de ejemplo

Estructuras

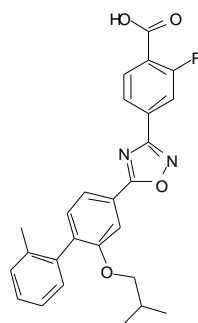
102



103



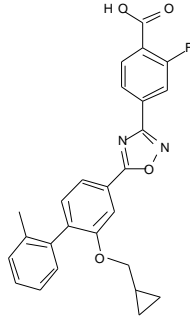
104



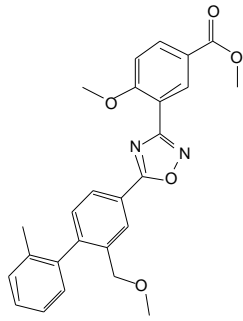
N.º de ejemplo

Estructuras

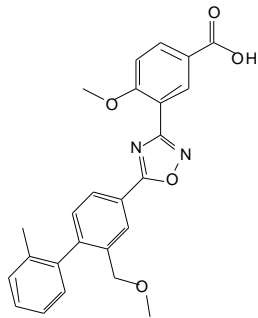
105



106



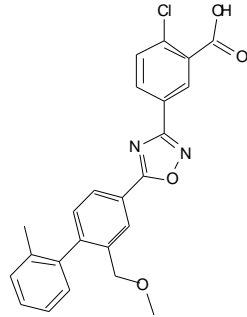
107



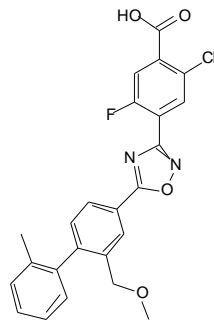
N.º de ejemplo

Estructuras

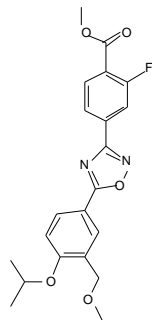
108



109



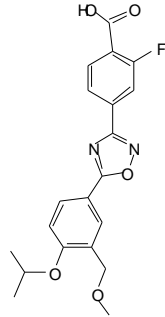
110



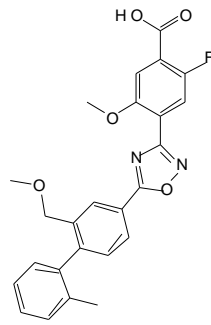
N.º de ejemplo

Estructuras

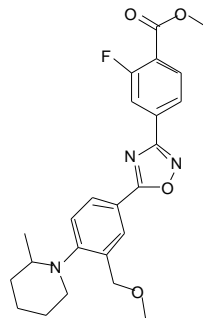
111



112



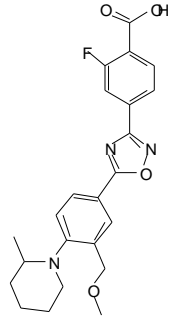
113



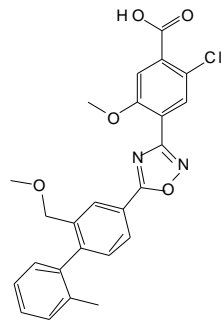
N.º de ejemplo

Estructuras

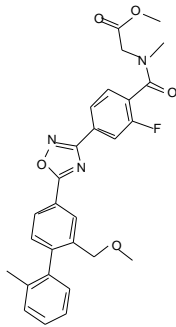
114



115



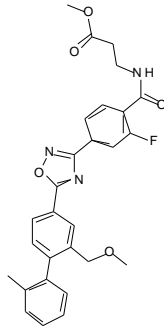
116



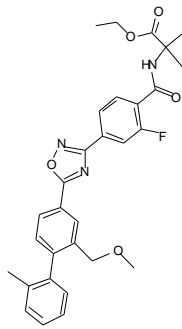
N.º de ejemplo

Estructuras

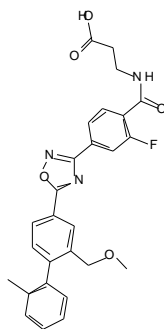
117



118



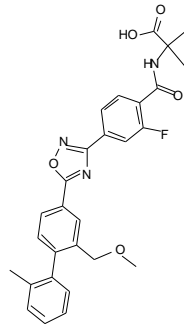
119



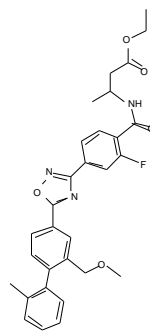
N.º de ejemplo

Estructuras

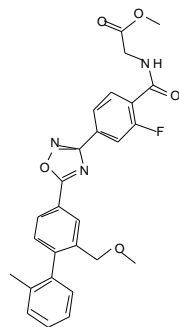
120



121



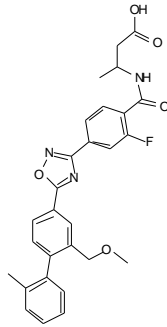
122



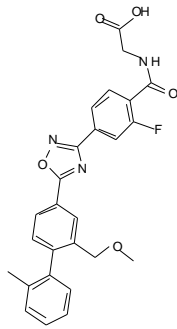
N.º de ejemplo

Estructuras

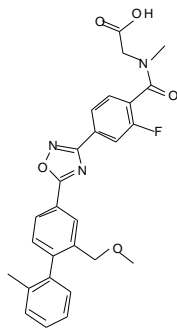
123



124



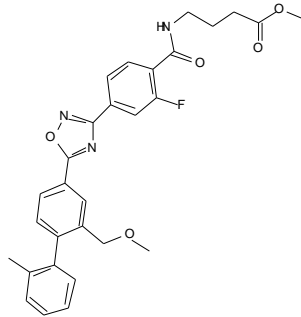
125



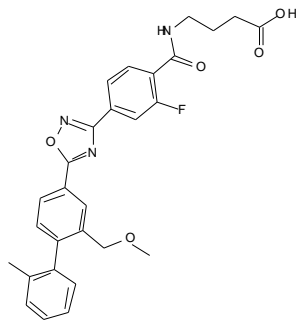
N.º de ejemplo

Estructuras

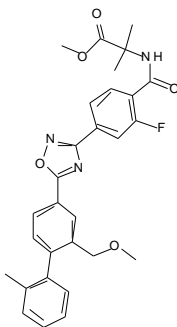
126



127



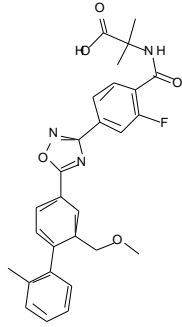
128



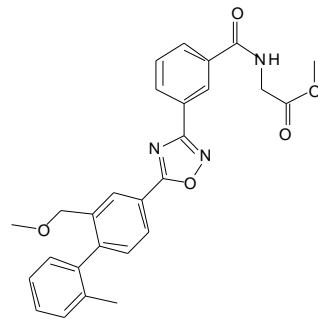
N.º de ejemplo

Estructuras

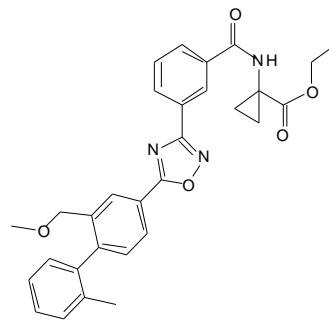
129



130



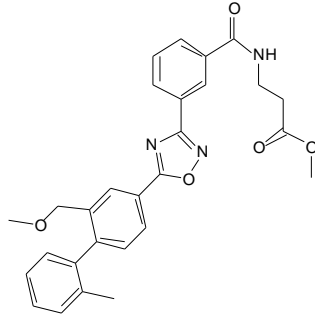
131



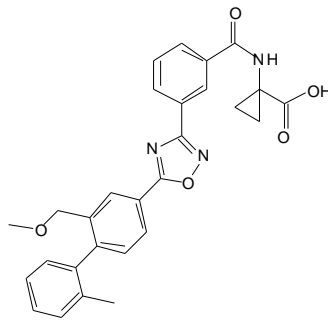
N.º de ejemplo

Estructuras

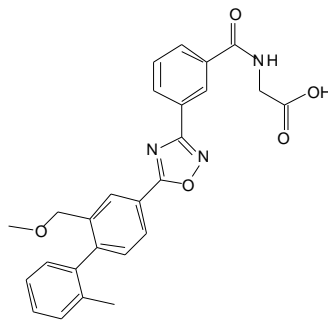
132



133



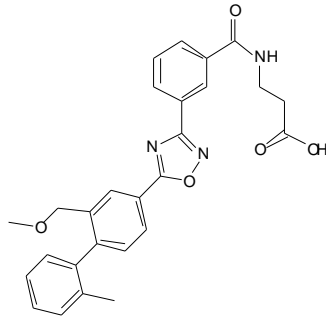
134



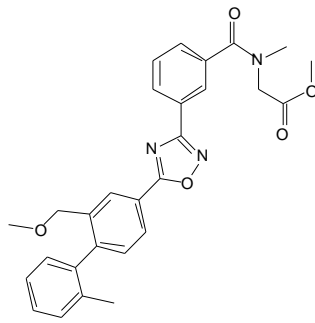
N.º de ejemplo

Estructuras

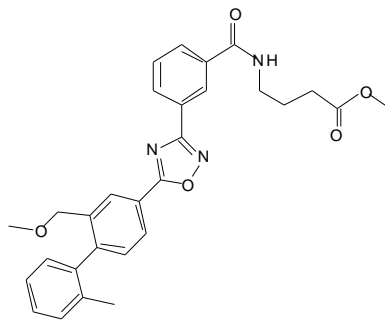
135



136



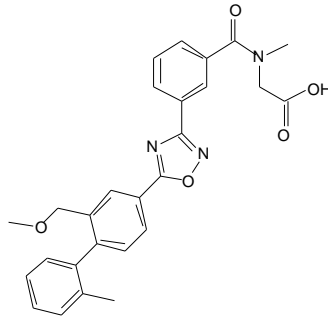
137



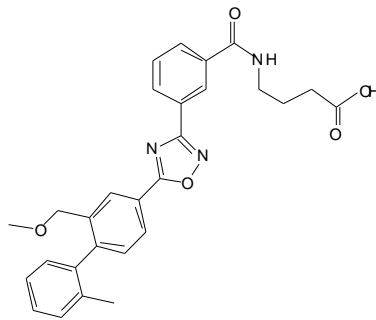
N.º de ejemplo

Estructuras

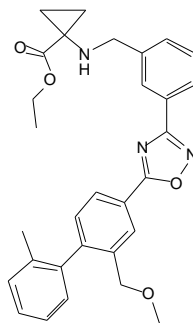
138



139



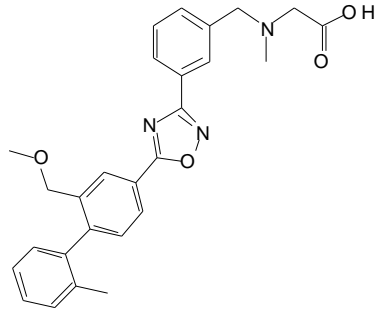
140



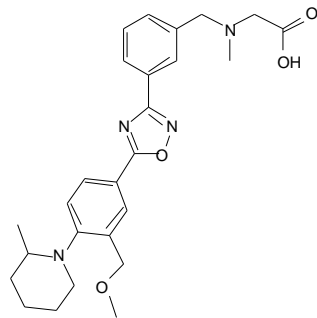
N.º de ejemplo

Estructuras

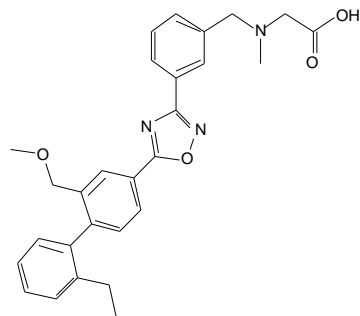
141



142



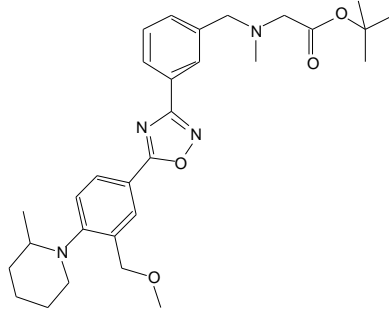
143



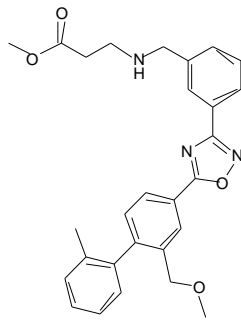
N.º de ejemplo

Estructuras

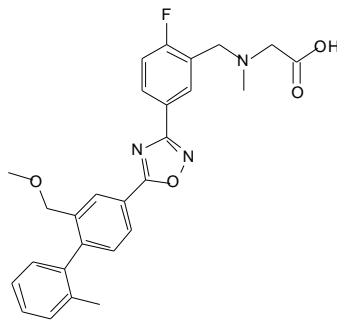
144



145



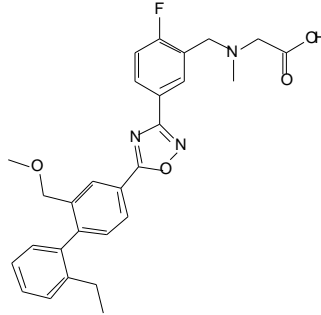
146



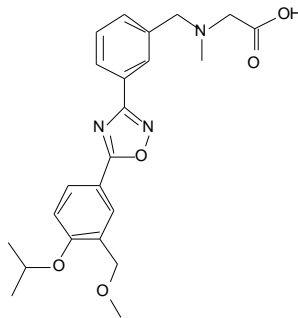
N.º de ejemplo

Estructuras

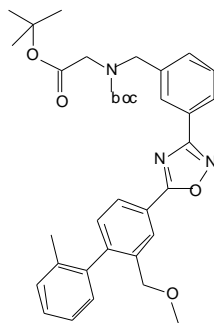
147



148



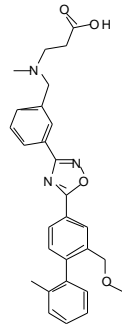
149



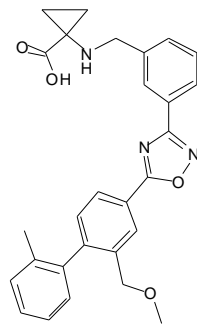
N.º de ejemplo

Estructuras

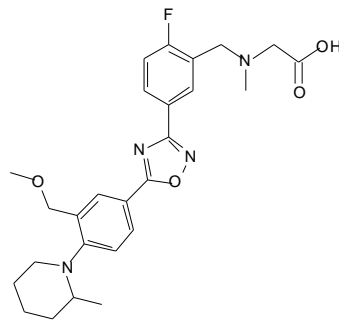
150



151



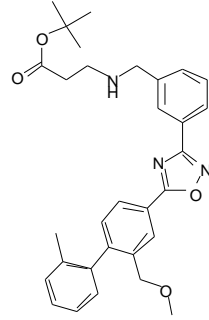
152



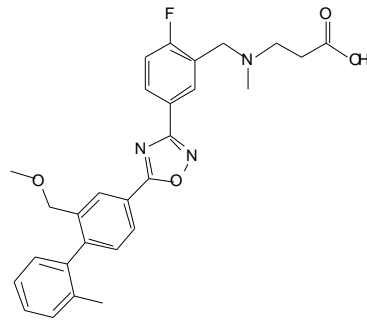
N.º de ejemplo

Estructuras

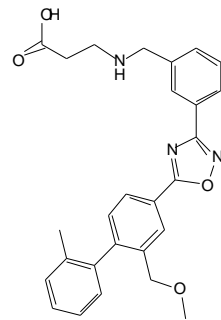
153



154



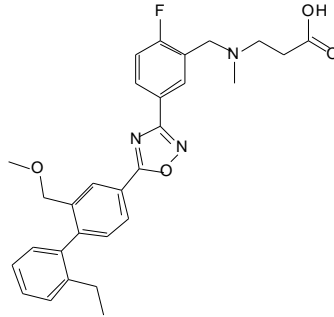
155



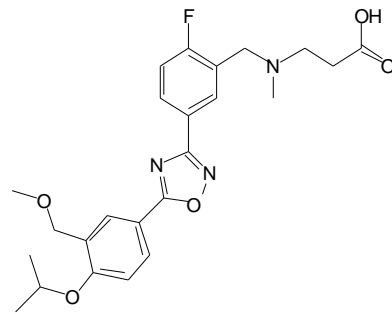
N.º de ejemplo

Estructuras

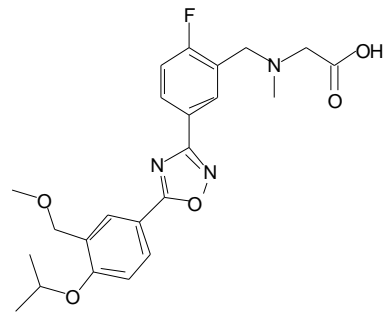
156



157



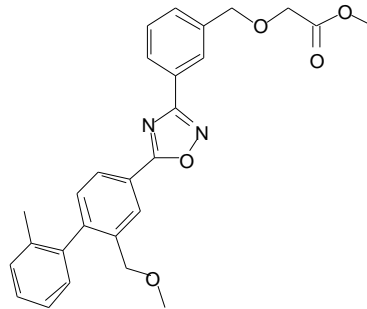
158



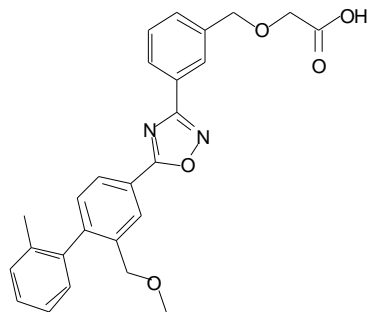
N.º de ejemplo

Estructuras

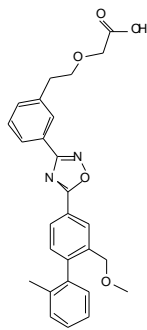
159



160



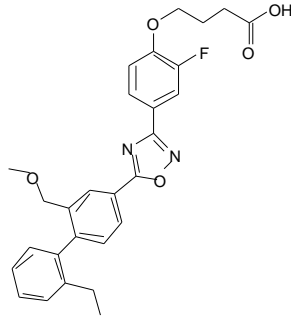
161



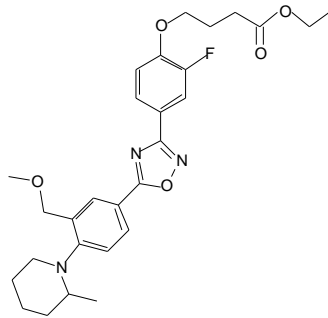
N.º de ejemplo

Estructuras

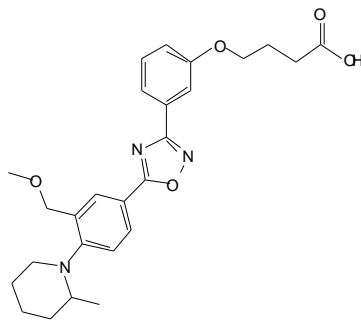
162



163



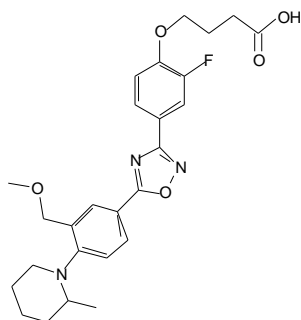
164



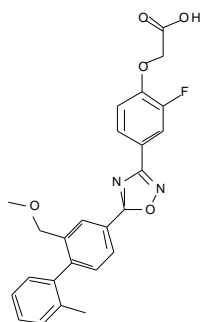
N.º de ejemplo

Estructuras

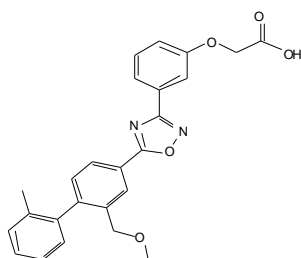
165



166



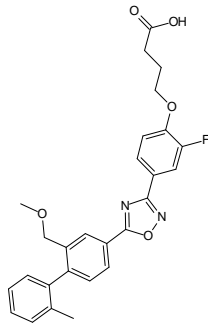
167



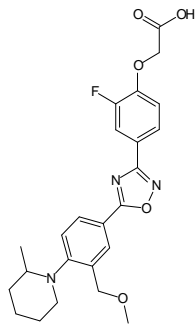
N.º de ejemplo

Estructuras

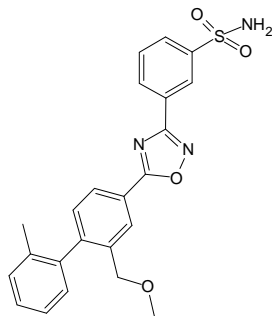
168



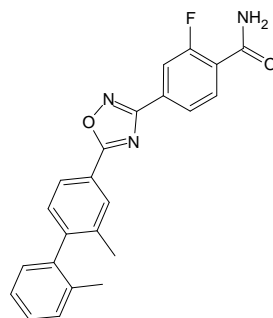
169



170



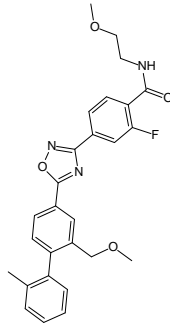
171



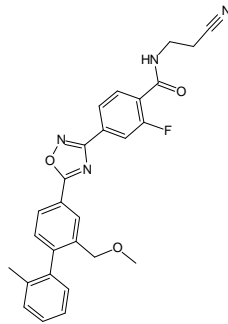
N.º de ejemplo

Estructuras

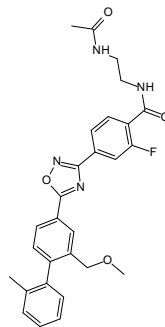
172



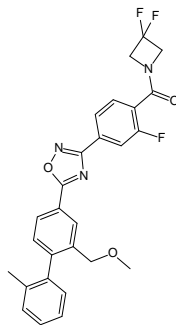
173



174



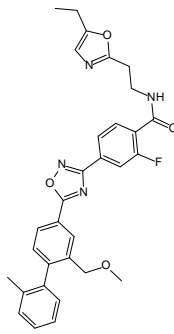
175



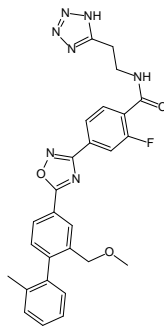
N.º de ejemplo

Estructuras

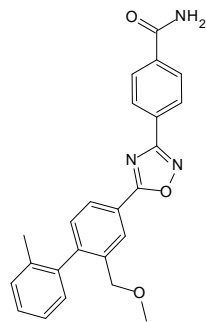
176



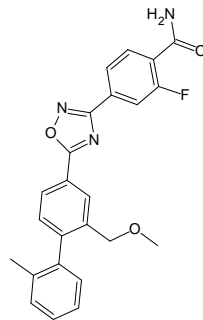
177



178



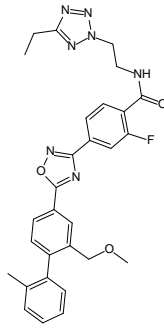
179



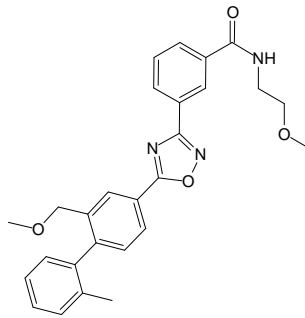
N.º de ejemplo

Estructuras

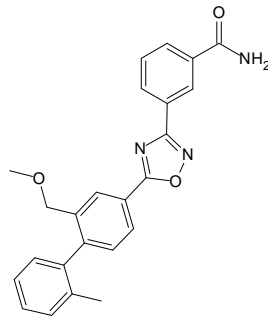
180



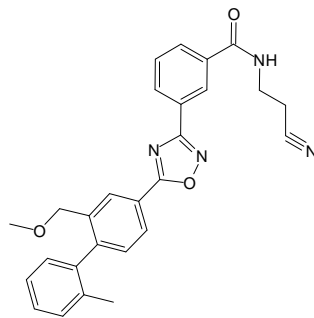
181



182



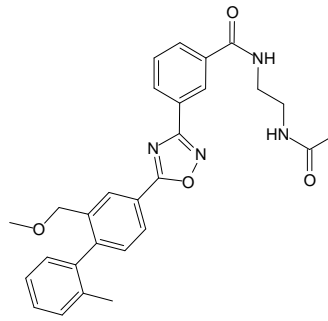
183



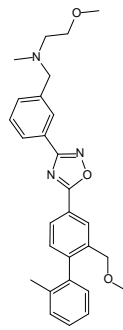
N.º de ejemplo

Estructuras

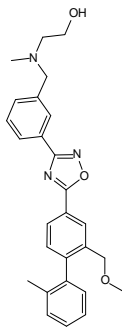
184



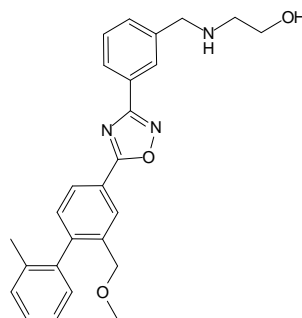
185



186



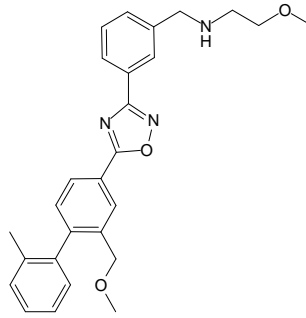
187



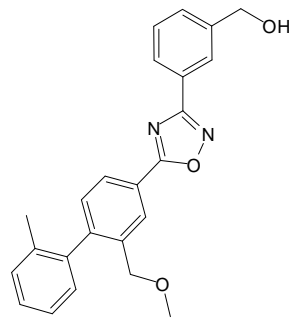
N.º de ejemplo

Estructuras

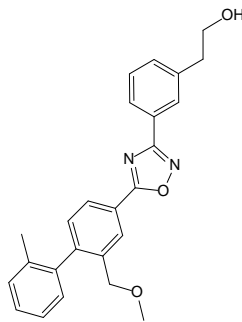
188



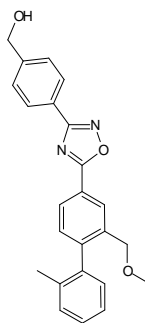
189



190



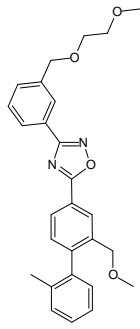
191



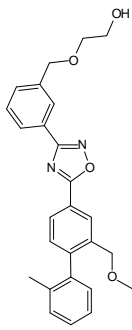
N.º de ejemplo

Estructuras

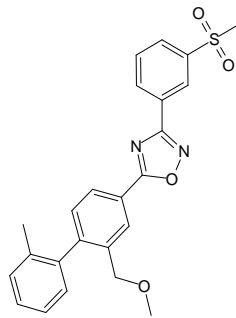
192



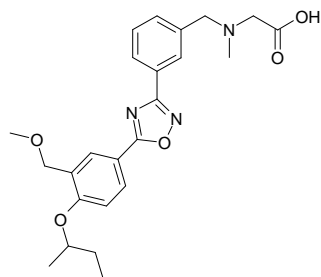
193



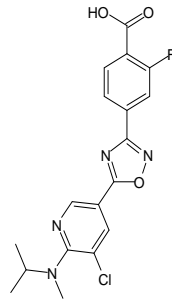
194



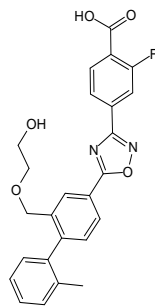
195



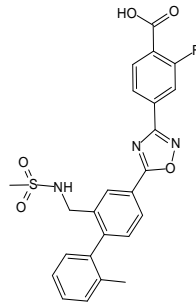
11



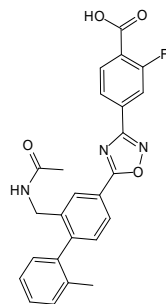
12



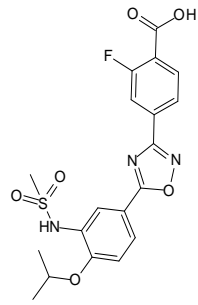
13



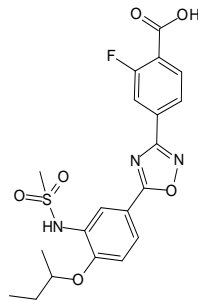
14



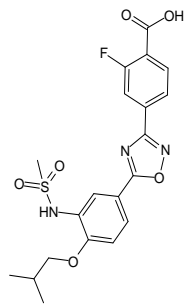
15



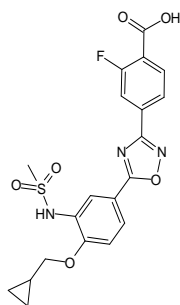
16



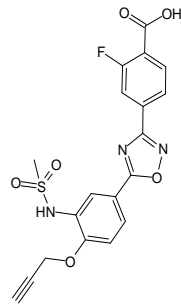
17



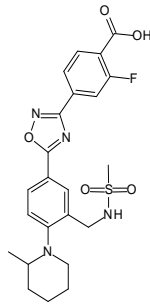
18



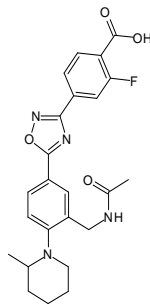
19



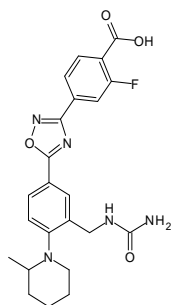
110



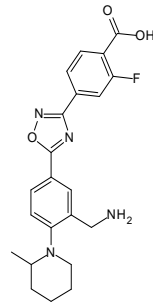
111



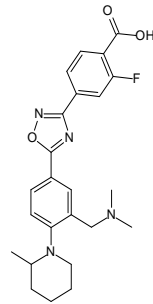
112



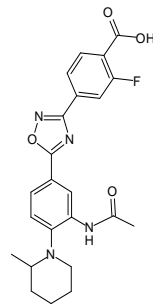
I13



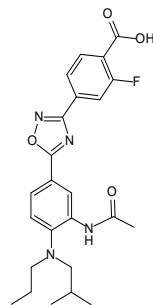
I14



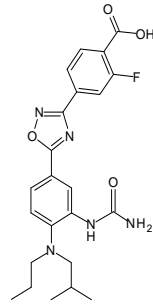
I15



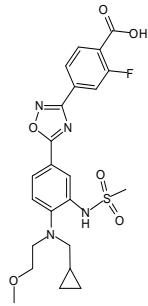
I16



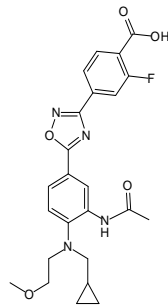
I17



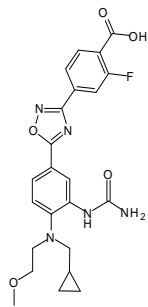
I18



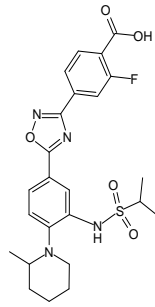
I19



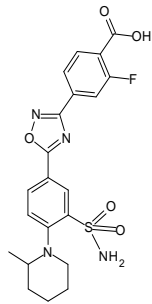
I20



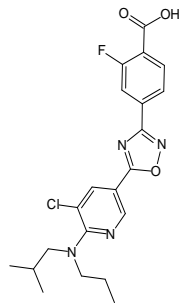
I21



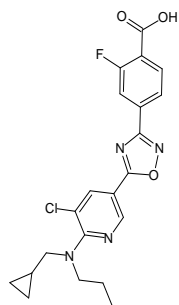
I22



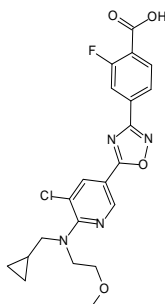
I23



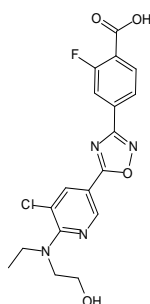
I24



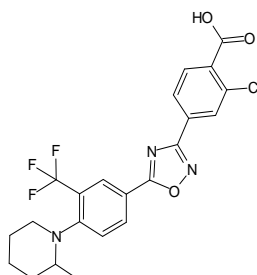
I25



I26



I27



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

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

- 5 Anteriormente y más adelante, los radicales o parámetros R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , W, Q, S, T, X, X^1 , X^2 , A, Ar, Het, m y n tienen el significado indicado en la fórmula (I) y sus subfórmulas, salvo que se indique expresamente otra cosa.

- A indica alquilo, esté ramificado o no (lineal), y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. A preferiblemente indica metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, preferiblemente además, por ejemplo, trifluorometilo.
- 10

- A indica preferiblemente muy en particular alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. A indica además $(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $(CH_2)_nNR^3(CH_2)_2N(R^3)_2$, especialmente $(CH_2)_2O(CH_2)_2OR^3$ o $(CH_2)_2NH(CH_2)_2N(R^3)_2$.
- 15

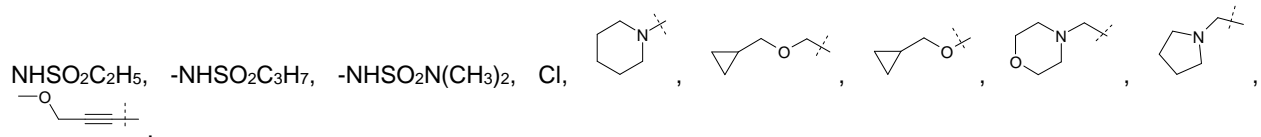
Cicloalquilo es un alquilo cíclico que contiene de 3 a 12 átomos de carbono. Cicloalquilo indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

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

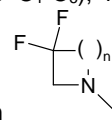
5 Alquileo es una cadena de carbono bivalente con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Alquileo es preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, además de alquileo ramificado.

R^b es preferiblemente H, A, OR³, NO₂, NH₃, Hal, CH₂OR³, (CH₂)_mOA, especialmente CH₂OCH₃, CH₂NHSO₂A, NHSO₂A, tal como NHSO₂CH₃, CH₂NHCOCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂NH₂, NHCONH₂ o CF₃. Muy preferiblemente, R^b es uno de los siguientes grupos:

10 -CH₃, -OH, NO₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OC₂H₅, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂SO₂CH₃, -
(CH₂)₃OCH₃, -OCH₃, -O(CH₂)₂OCH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -CF₃, CN, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHSO₂CH₃, -



R³ preferiblemente indica H, (alquilo C₁-C₆), (fluoroalquilo C₁-C₆), más preferiblemente, R³ es H. Dos grupos

geminales R³ unidos a un átomo de N especialmente indican , donde n es 0, 1, 2 o 3.

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

Preferiblemente, al menos uno de R¹ y R² indica F o Cl.

R¹ indica preferiblemente F u O alquilo, especialmente F u -OCH₃,

R² es preferiblemente H.

W preferiblemente indica CH.

20 Q está preferiblemente en posición para con respecto al resto oxadiazol.

Q es preferiblemente un enlace sencillo.

S es preferiblemente COOR₃ y especialmente COOH.

Más preferiblemente, el grupo Q-S indica COOH, SO₂NH₂ u OCH₂COOH.

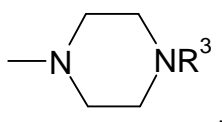
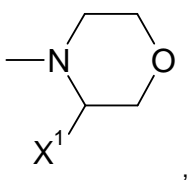
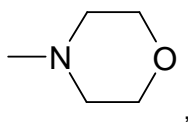
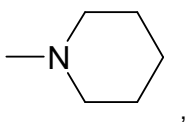
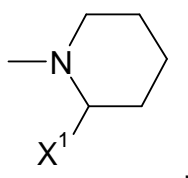
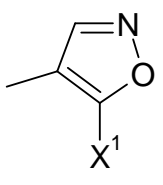
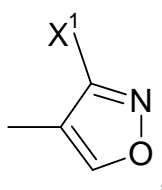
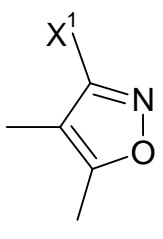
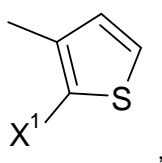
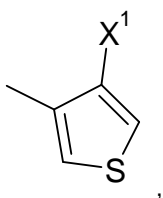
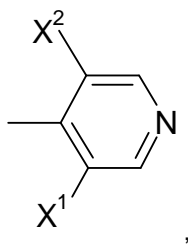
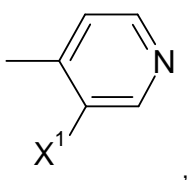
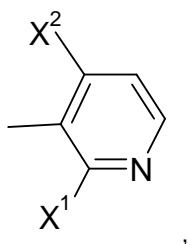
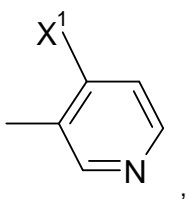
Si el grupo Q-S indica SO₂NH₂, R¹ es preferiblemente H. Más preferiblemente, R¹ y R² son H en este caso

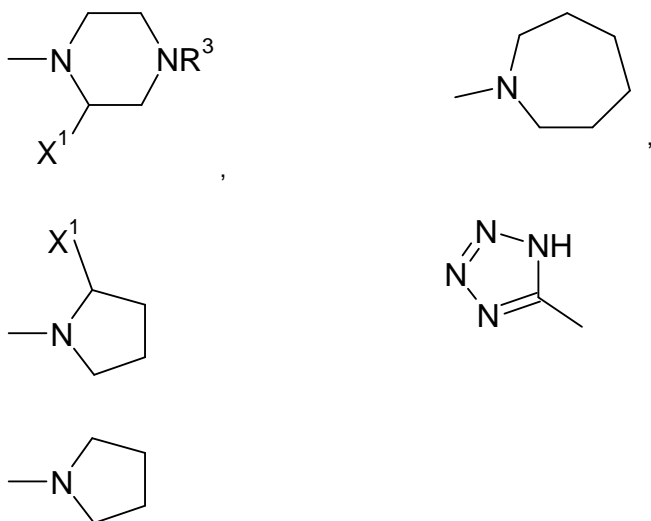
25 n es preferiblemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5 y más preferiblemente 0, 1, 2, 3 o 4.

m es preferiblemente 1, 2 o 3,

Z¹ muy en particular indica uno de los siguientes grupos:







donde X^1 , X^2 y R^3 son como se define anteriormente.

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

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

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

Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aislen a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula I.

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

Las reacciones se realizan preferiblemente en un solvente inerte.

- 20 Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o DCM; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, THF (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como EtOAc, o mezclas de dichos solventes.
- 25

Salas farmacéuticas y otras formas

- 30 Dichos compuestos de fórmula I pueden usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino,

incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, metóxido de sodio o potasio y propóxido de sodio o potasio, alcalihidruros, como hidruro de sodio o potasio y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina, benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, que contiene un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, sulfonato de alcánfor, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Además, entre las sales de bases de los compuestos de fórmula I se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metal alcalino de sodio y potasio y a las sales de metal alcalinotérreo de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, también incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibencil-etilen-diamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroxi-metil)-metilamina (trometamina), aunque esto no pretende representar una limitación.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención que contienen grupos básicos que contiene N₂ pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C1-C4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C10-C18), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C1-C4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos hidrosolubles como los liposolubles de fórmula I pueden prepararse usando estas sales.

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

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

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

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de fórmula I se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera

convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de ácido libre.

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

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

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

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

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

La invención además se refiere al uso de compuestos de fórmula I, en combinación con al menos un principio médicamente activo adicional, preferiblemente medicamentos utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple como cladribina u otro coagente, como interferón, por ejemplo, interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón beta, y/o con compuestos que mejoran la función vascular. Estos medicamentos adicionales, como el interferón beta, pueden administrarse concomitante o secuencialmente, por ejemplo, a través de las vías subcutánea, intramuscular u oral.

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

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

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

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

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

Las capsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes de la operación de llenado. Del mismo modo, puede añadirse un agente
15 desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un sujeto que padece un trastorno asociado a la esfingosina 1-fosfato, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de compuestos de fórmula I. La presente invención se refiere preferiblemente a dicho uso de los compuestos de la presente invención, en el que el trastorno asociado a la esfingosina 1-fosfato-1 es un trastorno autoinmune o una afección asociada a una respuesta inmunitaria hiperactiva.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de compuestos de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a dicho uso en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma. La presente invención además se refiere a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es un rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o una enfermedad de injerto contra huésped. La presente invención se refiere además a un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona entre el grupo compuesto por: trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielite alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma crónico o inveterado, asma tardío e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando germinación del pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis

hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo e infección bacteriana crónica.

5 Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una CE50 en GTPγS para la unión al receptor S1P₁ de menos de aproximadamente 10 μM, preferiblemente menos de aproximadamente 5 μM, más preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 μM. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) muestran una CE50 para la unión a S1P₁ de menos de 0,01 μM.

10 Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran selectividad por el receptor S1P₁ sobre el receptor S1P₃ en una magnitud de más de aproximadamente 20. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son 50 veces más selectivos para S1P₁ que para S1P₃, más preferiblemente, 100 veces.

Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa «ACD/Name Batch» de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00) Versión del producto: 7.10, desarrollado: 15 de septiembre de 2003.

15 A continuación, se ilustrará la presente invención mediante algunos ejemplos.

Ejemplos

20 Los compuestos oxadiazol según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante varias técnicas de síntesis, usando tanto protocolos químicos en fase de solución como en fase sólida o protocolos con fases en solución y sólida mezcladas. A continuación, en los ejemplos se describen ejemplos de rutas de síntesis.

Los materiales de partica comerciales disponibles utilizados en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Aldrich o Fluka, siempre que no se indique lo contrario.

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

Datos de HPLC:

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

Método B: Columnas de HPLC: ATLANTIS C18; 75 x 4,6 mm 5U a un caudal de 1 ml/min; A-HCOOH al 0,1 %, B-ACN.

30 Método C: Columnas de HPLC: C18 BDS; 50 x 4,6 mm, SC\307 a un caudal de 0,8 ml/min; A-TFA al 0,1 %, B-ACN: caudal: 0,8 ml/min.

Detección UV (máx. absor.) para todos los métodos.

Espectro de masas:

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

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

Datos de RMN ¹H:

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

40 *Purificaciones por HPLC preparativa:*

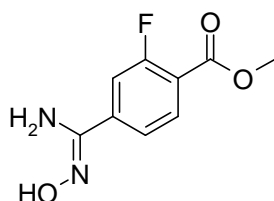
Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron con el sistema HPLC waters Prep LC 4000 equipado con columnas @PrepMS C18 10m; 50 x 300 mm, a menos que se documente lo contrario. Todas las purificaciones por HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O o ACN/H₂O/TFA (0,1 %).

Purificaciones por Autoprep dirigida a masa:

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

La química de microondas se realizó en un reactor de microondas de modo simple Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

10 Compuesto intermedio 1: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo



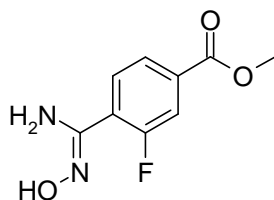
Etapa 1: 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo

- 15 Se resuspendió el ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (ABCR, 16 g; 96,90 mmol) en 300 ml de DCM. Se añadió cloruro de oxalilo (9 ml; 106,59 mmol), seguido de DMF (0,5 ml). Después de 3 horas a TA, la solución amarilla se evaporó a presión reducida y el aceite amarillo resultante se recogió en THF anhidro (150 ml) y se añadió gota a gota a una solución a 4 °C de metanol (50 ml) y trietilamina (25,80 ml; 193,79 mmol; 2 eq.). Se añadió una solución de HCl (0,1 N; 200 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución semisaturada de NaHCO₃ (200 ml), agua (200 ml) y se secó sobre MgSO₄. La evaporación a presión reducida dio lugar al compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (17,84 g, cuantitativo). HPLC (método A), tR 2,81 min (pureza: 93,9 %).

Etapa 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo

- 25 El 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (17,76 g; 99,13 mmol) se resuspendió en EtOH (200 ml). Se añadió hidroxilamina (en agua al 50 %; 30 ml; 495,67 mmol) y la suspensión amarilla resultante se calentó a 75 °C durante 1 hora y se agitó a TA durante toda la noche. La suspensión se filtró, el residuo remanente se aclaró dos veces con etanol (50 ml) y se secó al vacío, lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,09 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,70-7,62, m, 2H), 6,05 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). CL/EM (método A): 210,9 (M-H)⁻; 212,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 0,97 min (pureza: 100 %).

Compuesto intermedio 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-fluorobenzoato de metilo



30 *Etapa 1: 4-ciano-3-fluorobenzoato de metilo*

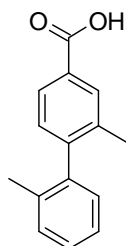
- 35 Se disolvió ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico (Carbocore, 1 g; 6,06 mmol) en MeOH (12,50 ml) al que se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,39 g; 7,27 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,07 g; 0,61 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche tras los cual se concentró, se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 0,1 N, NaOH 0,1 N y salmuera (2 x 50 cada uno) y se secó sobre MgSO₄ para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,95 g; 87 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,16 (dd, J=

6,40 Hz, $J = 7,91$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 1,50$ Hz, $J = 9,80$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 1,50$ Hz, $J = 7,91$, 1H), 3,95 (s, 3H). CG/EM (M^+): 179 (EI). HPLC (método A), tR 3,17 min (pureza: 87,3 %).

Etapa 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-fluorobenzoato de metilo

5 A una solución de 4-ciano-3-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (834,5 mg; 4,66 mmol) en EtOH (9 ml), se añadió hidroxilamina (en agua al 50 %; 1,37 ml; 23,29 mmol). La solución se agitó a 74 °C durante 4 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió en EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN 1H : (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,89 (s, 1H), 7,92 (t, $J = 7,91$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,70$ Hz, $J = 8,10$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,51$ Hz, $J = 12,81$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). HPLC (método A), tR 2,90 min (pureza: 90,3 %).

10 Compuesto intermedio 3: ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico



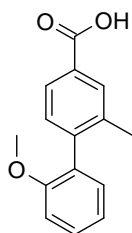
Etapa 1: 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo

15 A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR, 15 g; 65 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml), se añadió ácido o-tolilborónico (10,68 g; 78 mmol) seguida de carbonato de potasio (45,25 g; 32,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,78 g; 3,3 mmol). La mezcla se degaseó con N_2 y se calentó a reflujo a 120 °C durante 6 horas. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA. La fase orgánica se separó y evaporó a presión reducida. El compuesto sin procesar se pasó a través de una columna de gel de sílice (60-120) usando hexano como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (15 g; 95 %).
20 RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,07-7,05 (d, 1H), 3,86-3,81 (s, 3H), 2,09-2 (s, 3H), 1,97-1,92 (s, 3H). HPLC (método B), tR: 3,01 min (pureza: 98,71 %).

Etapa 2: ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

25 A una solución de 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo, preparado en la etapa 1 (15 g; 62,2 mmol) en THF (100 ml) se añadió hidróxido sódico al 10 % (100 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante toda la noche. El THF se eliminó a presión reducida y el residuo acuoso se lavó con EtOAc. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 3 N a pH 2-3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (13,5 g; 95 %).
30 RMN 1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,89 (sa, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82-7,80 (d, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,19-7,11 (d, 1H), 7,07-7,05 (d, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). CL/EM (método A): 227,0 ($M+H$) $^+$. HPLC (método B), tR: 4,1 min (pureza: 99,6 %).

Compuesto intermedio 4: ácido 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico



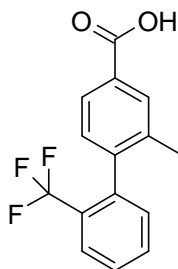
Etapa 1: 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Se mezclaron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR, 4,90 g; 21,39 mmol; 1 eq.), ácido 2-metoxifenilborónico (3,575 g; 23,53 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (14,781 mg; 107 mmol; 5 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,5 mg; 2,14 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (24,5 ml) y agua (24,5 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se degaseó con N₂ durante 10 min y se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (500 ml). El filtrado se concentró al vacío hasta obtener un aceite de color marrón. Se recogió en EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite de color marrón. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cHex/EtOAc 9:1), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro (4,38 g; 80 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,89-7,86 (dd, J = 8,06 Hz, J = 1,61 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,34-7,31 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). CL/EM (método A): 257,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,85 min (pureza: 98,9 %).

Etapa 2: ácido 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

A una solución de 2'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo, preparado en la etapa 1 (2 g; 7,80 mmol; 1 eq.) en EtOH (60 ml), se añadió a TA una solución acuosa de hidróxido sódico (4,68 ml; 5 M; 23,41 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un sólido de color naranja. Se recogió en agua (400 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc (200 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado (2 ml) a pH 2. A continuación, se concentró al vacío hasta que se formó un precipitado (1/5 del volumen). La suspensión se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82-7,79 (dd, J = 7,99 Hz, J = 1,23 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,26-7,23 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). CL/EM (método A): 240,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,05 min (pureza: 98,5 %).

Compuesto intermedio 5: ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



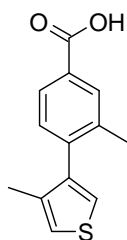
Etapa 1: 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se mezclaron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR, 3 g; 13,10 mmol; 1 eq.), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (2,736 g; 14,41 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (9,049 g; 65,48 mmol; 5 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,51 g; 1,31 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (15 ml) y agua (15 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se degaseó con N₂ durante 10 min y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (500 ml). El filtrado se concentró al vacío hasta obtener un aceite de color marrón. Se recogió en EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite de color marrón (3,7 g, 96 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método A): 294,5 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,34 min

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

A una solución de 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo, preparado en la etapa 1 (3 g; 10,19 mmol; 1 eq.) en EtOH (90 ml), se añadió a TA una solución acuosa de hidróxido sódico (6,12 ml; 5 M; 30,58 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un sólido de color marrón. Se recogió en agua (400 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc (200 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado (2 ml) a pH 2. A continuación, se concentró al vacío hasta que se formó un precipitado (1/3 del volumen). La suspensión se filtró y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis (2,41 g; 84 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,03 (s, 1H), 7,91-7,68 (m, 5H), 7,38-7,36 (d, J = 8,27 Hz, 1H), 7,27-7,25 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H). CL/EM (método A): 279,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,49 min (pureza: 95,7 %).

Compuesto intermedio 6: ácido 3-metil-4-(4-metil-3-tienil)benzoico



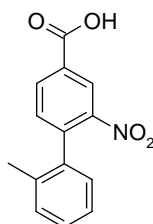
Etapa 1: 3-metil-4-(4-metil-3-tienil)benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5, pero partiendo de ácido 4-metil-3-tiofenoborónico (5,11 g; 36,01 mmol; 1,10 eq.). Se aisló como un aceite de color marrón (2,96 g, 92 %) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL/EM (método A): 246,8 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,14 min (pureza: 58,3 %).

Etapa 2: ácido 3-metil-4-(4-metil-3-tienil)benzoico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 5, pero partiendo de 3-metil-4-(4-metil-3-tienil)benzoato de metilo (2,0 g; 8,12 mmol; 1 eq.), obteniéndose el compuesto intermedio 6 como un sólido de color beis. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,81 (dd, J = 8,12 Hz, J = 1,87 Hz; 1H), 7,41 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,28-7,26 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2 (s, 3H). CL/EM (método A): 232,9 (M+H)⁺; 231,0 (M-H)⁻. HPLC (máx. absor.), tR 4,26 min (pureza: 99,6 %).

Compuesto intermedio 7: ácido 2'-metil-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico



15

Etapa 1: 2'-metil-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo

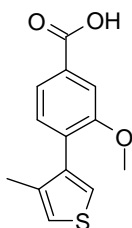
20 A una solución de 4-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (Chess, 3 g; 11,53 mmol) en tolueno (100 ml) y agua (100 ml), se añadió ácido o-tolilborónico (1,88 g, 13,84 mmol) seguido de carbonato de potasio (7,972 g, 57,68 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,668 g; 0,577 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120°C durante 14 h. Tras finalizar la reacción, se enfrió a TA y la capa orgánica se separó y evaporó a presión reducida. El compuesto sin procesar se pasó a través de un relleno de gel de sílice (n.º malla 60-120) usando hexano como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (2,5 g; 79 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

25 *Etapa 2: ácido 2'-metil-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico*

30 Se disolvió 2'-metil-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo, preparado en la etapa 1 (2,5 g, 9,2 mmol) en THF seco (20 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió hidróxido de litio (1,15g, 27,6 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Los solventes se concentraron y el residuo acuoso se lavó con EtOAc. La capa acuosa se separó y acidificó con HCl 1,5N a pH 2-3 y se extrajo con DCM. El DCM se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,6 g, 70 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,67 (sa, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 -8,24 (d, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,27-7,12 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 2,09-1,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 255,9 (M-H)⁻. HPLC (método B), tR 1,79 min (pureza: 99,16 %).

Compuesto intermedio 8: ácido 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoico

35



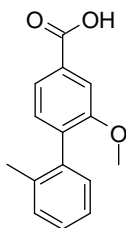
Etapa 1: 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5, pero partiendo de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (Combi-Blocks, 2,50 g; 10,20 mmol; 1 eq.) y ácido 4-metil-3-tiofenoborónico (1,59 g; 11,22 mmol; 1,10 eq.) y se aisló como un sólido de color marrón. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método A): 262,8 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,79 min

Etapa 2: ácido 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 5, pero partiendo de 3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)benzoato de metilo (2,30 g; 8,77 mmol; 1 eq.), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color marrón (1,81 g, 83 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,05 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,40-7,39 (d, J = 3,23 Hz, 1H), 7,32-7,29 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 248,8 (M+H)⁺; 246,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,99 min (pureza: 97,4 %).

Compuesto intermedio 9: ácido 2-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico



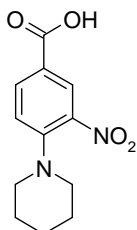
15 *Etapa 1: 2-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 5, pero partiendo de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (Combi-Blocks, 2,50 g; 10,20 mmol; 1 eq.) y ácido o-tolilborónico (1,53 g; 11,22 mmol; 1,10 eq.) y se aisló como un aceite de color marrón. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método A): 256,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,93 min

20 *Etapa 2: ácido 2-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico*

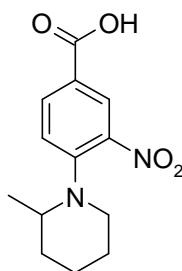
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 5, pero partiendo de 2-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (2,50 g; 9,75 mmol; 1 eq.), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis (1,95 g, 83 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,06 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 4H), 7,15-7,13 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). CL/EM (método A): 240,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,05 min (pureza: 97,3 %).

Compuesto intermedio 10: ácido 3-nitro-4-piperidin-1-ilbenzoico



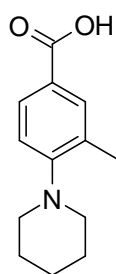
Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech 01072; 500 mg; 2,35 mmol; 1 eq.) y piperidina (599,2 mg; 7,04 mmol; 3 eq.) en DMF (2 ml) se calentó a 50 °C durante 3 horas. A continuación se dejó que la reacción volviera a TA y se diluyó con agua. Se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniéndose 3-nitro-4-piperidin-1-ilbenzoato de etilo como un aceite de color amarillo. El residuo se recogió en THF (15 ml) y se añadió hidróxido de litio (280,86 mg; 11,73 mmol; 5 eq.) seguido de agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a continuación a TA durante 5 horas. Se concentró y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con Et₂O y se acidificó a pH 5 con ácido acético. Se extrajo con Et₂O y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (562 mg; 96 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,07 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, J = 2,11 Hz, 1H), 8,03-8 (dd, J = 8,91 Hz, J = 2,20 Hz, 1H), 7,35-7,33 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 3,15-3,13 (m, 4H), 1,64-1,60 (m, 6H). CL/EM (método A): 252,9 (M+H)⁺; 250,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,69 min (pureza: 99,7 %).

Compuesto intermedio 11: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico



Se calentó una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontech010172, 1 g; 4,69 mmol; 1 eq.) y 2-metilpiperidina (1,395 g; 14,07 mmol; 3 eq.) en DMF (4 ml) a 50 °C durante 3 horas. A continuación se dejó que la reacción volviera a TA y se diluyó con agua. Se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, obteniéndose 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo como un aceite de color amarillo. El residuo se recogió en THF (10 ml) y se añadió hidróxido de litio (561,73 mg; 23,46 mmol; 5 eq.) seguido de agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Se concentró y el residuo se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con ácido acético. Se extrajo con Et₂O y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,17 g; 94 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,07 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 8,04-8 (dd, J = 8,96 Hz, J = 2,28 Hz, 1H), 7,44-7,41 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 1,82-1,43 (m, 6H), 1,06-1,04 (d, J = 6,43 Hz, 3 H). CL/EM (método A): 265,0 (M+H)⁺; 263,0 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 12: ácido 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoico



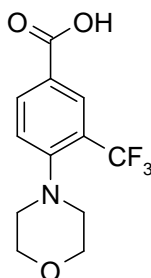
Etapa 1: 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoato de metilo:

A una solución en agitación de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR, 5 g, 21,8 mmol) en 1,4-dioxano seco (100 ml) se añadió Cs₂CO₃ seco (10,65 g, 32,7 mmol) y piperidina (2,2 g, 26 mmol). La mezcla se degaseó con N₂ durante 10 min. Se añadieron BINAP (0,67 g, 1,1 mmol) y acetato de paladio (II) (0,24 g, 1,1 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un relleno de celite y el filtrado se evaporó. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose el producto del título como un sólido blanquecino (4,9 g; 96 %) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,82-7,84 (m, 2H), 6,97-6,99 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,90-2,93 (m, 4H), 1,67-1,76 (m, 4H), 1,62-1,63 (m, 2H). CL/EM (método A): 233,9 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 4,18 min (pureza: 95,4 %).

Etapa 2: ácido 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoico:

5 A una solución en agitación de 3-metil-4-piperidin-1-ilbenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (4,8 g, 20,6 mmol) en THF (100 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (2,5 g, 10,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 12 h. Los solventes se eliminaron al vacío y la masa resultante se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml) y se acidificó con HCl conc. (pH = 4). Se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (4,0 g; 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,70-7,71 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 2,82-2,84 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,59-1,64 (m, 4H), 1,53-1,54 (m, 2H). CL/EM (método A): 219,9 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,41 min (pureza: 92,3 %).

Compuesto intermedio 13: ácido 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil) benzoico



10

Etapa 1: 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil)benzonitrilo:

15 Una mezcla de 4-fluoro-3-trifluoro-metilbenzonitrilo (Fluorochem 2223, 10 g, 52,8 mmol) y morfolina (9,25 ml, 105,7 mmol) se calentó a 60 °C bajo atmósfera de N₂ durante 8 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (100 ml). El precipitado se filtró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (12,9 g, 95 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,78-7,81 (d, 1H), 7,32-7,35 (d, 1H), 3,84-3,87 (m, 4H), 3,04-3,06 (m, 4H). CL/EM (método A): 257,1 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,61 min (pureza: 99,1 %).

Etapa 2: 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil) benzoato de metilo

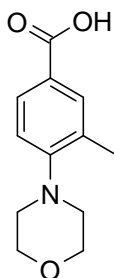
20 Una mezcla de 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil) benzonitrilo, obtenido en la etapa 1 (5 g, 19,5 mmol) y HCl en metanol (250 ml) se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (100 ml). La capa orgánica se lavó a continuación con agua, salmuera y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (4,45 g; 97 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 8,17-8,19 (d, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,02-3,07 (m, 4H).

Etapa 3: ácido 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil) benzoico

25 A una solución en agitación de 4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil) benzoato de metilo, obtenido en la etapa 2 (5 g, 17,2 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (1,5 g, 34,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo resultante se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml) y se acidificó con HCl concentrado (pH = 4). Se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,5 (sa, 1H), 8,13-8,16 (m, 2H), 7,55-7,57 (d, 1H), 3,69-3,71 (m, 4H), 2,94-2,96 (m, 4H). CL/EM (método A): 275,9 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,97 min (pureza: 99,7 %).

30

Compuesto intermedio 14: ácido 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoico

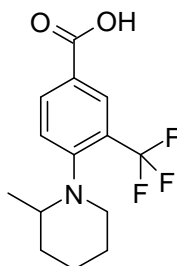


Etapa 1: 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoato de metilo:

A una solución en agitación de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5 g, 21,8 mmol) en 1,4-dioxano seco (100 ml) se añadió Cs₂CO₃ seco (10,65 g, 32,7 mmol) y morfolina (2,3 g, 26 mmol). La mezcla se degaseó durante 10 min. Se añadieron BINAP (0,67 g, 1,1 mmol) y acetato de paladio (II) (0,24 g, 1,1 mmol) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un relleno de celite y el filtrado se evaporó. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (4,3 g; 84 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86-7,90 (m, 2H), 7,13-7,16 (d, 1H), 3,98-4,0 (m, 4H), 3,91 (3H, s), 3,10-3,12 (m, 4H), 2,45 (3H, s). CL/EM (método A): 236,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 2,24 min (pureza: 95,3 %).

Etapa 2: ácido 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoico:

A una solución en agitación de 3-metil-4-morfolin-4-ilbenzoato de metilo, obtenido en la etapa 1 (4 g, 169,3 mmol) en THF (100 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (2 g, 84,6 mol). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 12 h. Los solventes se eliminaron al vacío y la masa resultante se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml) y se acidificó con HCl conc. (pH = 4). Se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (3,6 g; 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,5 (sa, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 7,04-7,06 (m, 1H), 3,72-3,75 (m, 4H), 2,88-2,90 (m, 4H), 2,33 (s, 3H). CL/EM (método A): 222,1 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 1,42 min (pureza: 98,3 %).

Compuesto intermedio 15: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoico*Etapa 1: 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo*

Una mezcla de 4-fluoro 3-trifluoro-metilbenzonitrilo (5 g, 26,4 mmol) y 2-metilpiperidina (6,25 ml, 52,9 mmol) se calentó a 100 °C bajo atmósfera de N₂ durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y una solución de salmuera (100 ml). El solvente se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice (n.º malla 60-120) y éter de petróleo/EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,87 (s, 1H), 7,71-7,74 (d, 1H), 7,50 (sa, 1H), 2,95-3,03 (m, 2H), 2,49-2,54 (m, 1H), 1,71-1,77 (m, 3H), 1,58-1,59 (m, 1H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,75-0,77 (d, 3H). HPLC (método C), tR 5,09 min (pureza: 98,8 %).

Etapa 2: 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoato de metilo

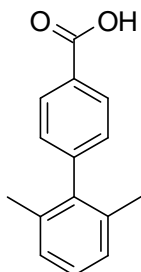
Una mezcla de 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzonitrilo, obtenido en la etapa 1 (7,4 g, 27,6 mmol) y HCl en metanol (250 ml) se calentó a 75°C durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución de NaHCO₃ al 10 % (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 8,21-8,25 (d, 1H), 7,45-7,47 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,99-3,04 (m, 3H), 2,50 (t, 1H), 1,78-1,81 (m, 3H), 1,72-1,77 (m, 3H), 1,42-1,45 (m, 3H).

Etapa 3: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoico

A una solución en agitación de 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoato de metilo, obtenido en la etapa 2 (6,6 g, 21,9 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (1,84 g, 43,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. Los solventes se eliminaron al vacío y la masa resultante se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml) y se acidificó con HCl conc. (pH = 4). Se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa de EtOAc se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico, obteniéndose el compuesto

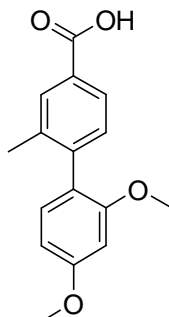
del título como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,30 (sa, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 7,67-7,70 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,86-2,89 (m, 1H), 2,49-2,50 (m, 1H), 1,89-1,90 (m, 2H), 1,74-1,76 (m, 2H), 1,43-1,46 (m, 1H), 1,40-1,41 (m, 1H), 0,77 (d, 3H). CL/EM (método A): 288,1 (M+H) $^+$. HPLC (método B), tR 3,71 min (pureza: 98,3 %).

5 Compuesto intermedio 16: ácido 4-(2,6-dimetilfenil)benzoico



Una mezcla de 2,6-dibromobenceno (20 g; 0,10 mol), ácido 4-carboxibenzenoborónico (15 g; 0,1 mol), Pd(OAc) $_2$ (5 g; 0,02 mol), PPh $_3$ (5 g; 0,02 mol) y TEA (100 ml) en DMF seco (400 ml) se calentó a reflujo a 150 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH = 2. El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua y secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 8,62 Hz, 2H), 7,31-7,17 (m, 5H), 1,98 (s, 6H). CL/EM (método A): 224,1 (M-H) $^-$. HPLC (método B), tR 4,38 min (pureza: 97,2 %).

Compuesto intermedio 17: ácido 2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico



15 *Etapa 1: 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo:*

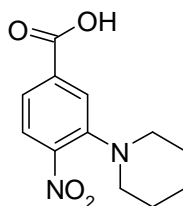
A una solución de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (Aldrich 532819, 30 g; 139,5 mmol) en MeOH (600 ml) bajo atmósfera de N $_2$ se añadió gota a gota cloruro de tionilo (40,5 ml; 558,0 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. Los solventes se concentraron y el residuo sin procesar se diluyó con EtOAc (700 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO $_3$ (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO $_4$ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja (31,3 g; 98 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,96-7,95 (m, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,37 min (pureza: 96,4 %).

Etapa 2: 2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo:

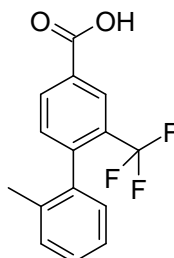
Se recogieron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (3 g; 13,10 mmol), ácido 2,4-dimetoxifenilborónico (2,62 g; 14,4 mmol), carbonato de potasio (9,05 g; 65,48 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,51 g; 1,31 mmol) en tolueno (15 ml) y agua (15 ml) bajo atmósfera de N $_2$. La mezcla de reacción se purgó al vacío y se degasó con N $_2$ y, después, se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO $_3$ (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO $_4$ y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color marrón que se utilizó sin purificación adicional (3,7 g; 98 %). HPLC (método A), tR 4,74 min (pureza: 59,9 %).

Etapa 3: ácido 2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico:

A una solución de 2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 2 (2 g; 6,99 mmol) en EtOH (60 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (4,19 ml; 5 M; 20,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón que se recogió en agua (40 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc y, a continuación, se acidificó con HCl hasta pH 2. A continuación, se concentró hasta su precipitación (1/5 del volumen). La suspensión se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,59 (sa, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 6,97-6,95 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 6,81-6,79 (d, J = 8,39 Hz, 1H), 6,44-6,37 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). CL/EM (método A): 272,9 (M+H)⁺; 270,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,87 min (pureza: 99,7 %).

Compuesto intermedio 18: ácido 4-nitro-3-piperidin-1-ilbenzoico

El ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (Combi-Blocks CA-4022, 5 g; 27,01 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) al que se añadió piperidina (8,02 ml; 81,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas, a continuación se concentró y el residuo se recogió en agua (300 ml). La fase acuosa se lavó con Et₂O, a continuación dicha fase acuosa se acidificó con ácido acético hasta pH 5. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (900 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja (6,18 g; 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,55 (sa, 1H), 7,89-7,86 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,77-7,76 (d, J = 1,40 Hz, 1H), 7,60-7,57 (dd, J = 8,42 Hz, 1,50 Hz, 1H), 3,23-2,98 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 4H), 1,63-1,58 (m, 6H). HPLC (método A), tR 3,88 min (pureza: 99,9 %).

Compuesto intermedio 19: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílicoEtapa 1: 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo:

A una suspensión de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (Acceledev 000625, 15 g; 55,76 mmol) en MeOH (300 ml) a TA se añadió cloruro de tionilo (16,18 ml; 223,04 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. El solvente se concentró y el residuo sin procesar se diluyó con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja (14,80 g; 94 %). RMN ¹H(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,26 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 3,93 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,71 min (pureza: 99,0 %).

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

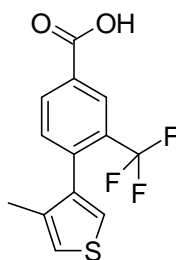
Se tomaron 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (6 g; 21,20 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (3,17 g; 23,32 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (14,65 g; 105,99 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,45 g; 2,12 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (30 ml) y agua (30 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío durante 5 minutos, a continuación, se degaseó con N₂ y, después, se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con

una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color marrón (6,4 g; cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,33 min (pureza: 60,0 %).

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

- 5 Una solución de 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (5 g; 16,99 mmol; 1 eq.) en EtOH (150 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (10,19 ml; 5 M; 50,97 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón que se recogió en agua (300 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2, a continuación, se concentró hasta la precipitación (mitad del volumen). La suspensión se filtró para obtener el
 10 compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,55 (sa, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26-8,23 (d, J=7,90 Hz, 1H), 7,51-7,48 (d, J=7,90 Hz 1H), 7,37-7,12 (m, 4H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 278,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,57 min (pureza: 98,7 %).

Compuesto intermedio 20: ácido 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoico



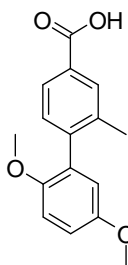
- 15 *Etapa 1: 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo:*

Se tomaron 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (compuesto intermedio 19, etapa 1) (3,50 g; 12,37 mmol; 1 eq.), ácido 4-metil-3-tiofenoborónico (1,93 g; 13,60 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (8,54 g; 61,83 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,43 g; 1,24 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (17,50 ml) y agua (17,50 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío, a continuación, se degaseó con N₂ durante 5 minutos y
 20 después se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró obteniéndose un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color marrón (3,7 g; 99 %). HPLC (método A), tR 5,21 min (pureza: 68,1 %).

- 25 *Etapa 2: ácido 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoico:*

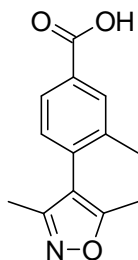
Una solución de 4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (3 g; 9,99 mmol; 1 eq.) en EtOH (90 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (5,99 ml; 5 M; 29,97 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón que se recogió en agua (300 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (250 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del
 30 título como un aceite de color marrón (2,60 g; 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,07 (sa, 1H), 8,34-8,24 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 1,98 (s, 3H). CL/EM (método A): 284,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,53 min (pureza: 95,5 %).

Compuesto intermedio 21: ácido 2',5'-dimetoxi-2-metil bifenil-4-carboxílico



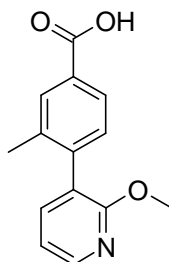
Se tomaron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (compuesto intermedio 17, etapa 1) (4 g; 17,46 mmol; 1 eq.), ácido 2,5-dimetoxifenilborónico (3,50 g; 19,21 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (12,07 g; 87,31 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,02 g; 1,75 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (20 ml) y agua (20 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se degaseó con N₂ y, después, se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (1000 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose 2',5'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo como un aceite de color marrón (5,1 g) que se utilizó sin purificación adicional (HPLC (Método A) tR 4,73 min (Pureza: 59,7 %)). Una solución de 2',5'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (4,50 g; 15,72 mmol; 1 eq.) en EtOH (135 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (9,43 ml; 5 M; 47,15 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color beis que se recogió en agua (100 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2. A continuación, se concentró hasta la precipitación (volumen dividido por 2). La suspensión se filtró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis (3,43 g, 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,91 (sa, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,27-7,24 (d, J = 7,17 Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,72-6,71 (d, J = 3,01 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). CL/EM (método A): 270,9 (M-H). HPLC (método A), tR 3,84 min (pureza: 97,8 %).

Compuesto intermedio 22: ácido 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilbenzoico



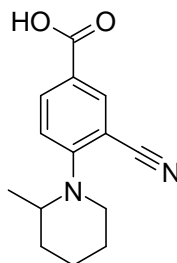
Se tomaron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (compuesto intermedio 17, etapa 1) (4 g; 17,46 mmol; 1 eq.) 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)isoxazol (4,28 g; 19,21 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (12,07 g; 87,31 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,02 g; 1,75 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (20 ml) y agua (20 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se degaseó con N₂ y, después, se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilbenzoato de metilo (4,2 g, 99 %, HPLC (método A) tR 3,93 min) como un sólido de color naranja, que se utilizó sin purificación adicional. Una solución de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilbenzoato de metilo (3 g; 12,23 mmol; 1 eq.) en EtOH (90 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (7,34 ml; 5 M; 36,69 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón que se recogió en agua (100 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2. A continuación, se concentró hasta la precipitación (volumen dividido por 2). La suspensión se filtró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis. Se lavó con éter dietílico lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,03 (sa, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86-7,84 (dd, J = 7,88, 1,31 Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). HPLC (método A), tR 3,13 min (pureza: 97,1 %).

Compuesto intermedio 23: ácido 4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilbenzoico



Se tomaron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (compuesto intermedio 17, etapa 1) (2 g; 8,73 mmol; 1 eq.), ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico (1,47 g; 9,60 mmol; 1,10 eq.), K₂CO₃ (6,03 g; 43,65 mmol; 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (1,01 g; 0,87 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (10 ml) y agua (10 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío y después, se degaseó con N₂ y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (100 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color amarillo que se recogió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniéndose 4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilbenzoato de metilo como un aceite de color amarillo (2,4 g, HPLC (método A) t_R 4,02 min). Una solución de 4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilbenzoato de metilo (2,50 g; 9,72 mmol; 1 eq.) en EtOH (75 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (5,83 ml; 5 M; 29,15 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón, que se recogió en agua (50 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2. A continuación se concentró (volumen dividido por 3) y la suspensión se filtró para obtener el compuesto del título con un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,96 (sa, 1H), 8,28-8,26 (dd, J = 5,07 Hz, 1,86 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,84-7,82 (dd, J = 7,94 Hz, 1,52 Hz, 1H), 7,64-7,62 (dd, J = 7,26 Hz, 1,86 Hz, 1H), 7,31-7,29 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). CL/EM (método A): 241,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 3,19 min (pureza: 99,1 %).

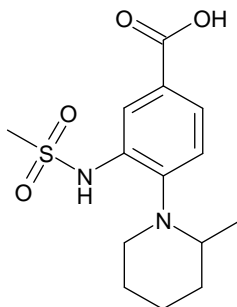
Compuesto intermedio 24: ácido 3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico



20 Etapa 1: ácido 3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

Se añadió 2-metilpiperidina (2,38 ml; 20,29 mmol; 5 eq.) a una solución de 3-ciano-4-fluorobenzoato de metilo, preparado como se describe en *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1339-1350 a partir de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (Aldrich; 49.408-9), (727 mg; 4,06 mmol; 1 eq.) en DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 días. La solución se repartió entre EtOAc y agua y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 M, después con solución sat. de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación a presión reducida permitió obtener un aceite verdoso. Este último se recogió en THF (10 ml), LiOH (340,57 mg; 8,12 mmol; 2 eq.), a continuación se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La solución resultante se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó (pH 2) mediante la adición de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener un aceite de color ligeramente amarillo. El aceite se trituró en una mezcla de EtOAc y n-pentano y el precipitado resultante se filtró y secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13 (sa, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,8; 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 1,84-1,53 (m, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 243,2 (M-H)⁻; 245,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 25: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico



35

Etapa 1: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico:

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (Chontec 010072, 25 g; 117,28 mmol; 1 eq.) y 2-metilpiperidina (41,54 ml; 351,84 mmol; 3 eq.) en DMF (100 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un aceite de color amarillo. El residuo se recogió en THF (250 ml) y se añadió hidróxido de litio (14,04 g; 586,41 mmol; 5 eq.) seguido de agua (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. Tras la evaporación del THF, la solución se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con AcOH, se extrajo con Et₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (24,81 g, 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,09 (sa, 1H), 8,23-8,22 (d, J= 2,14 Hz, 1H), 8,04-8,01 (dd, J= 8,72 Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,44-7,41 (d, J= 8,94 Hz, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 1,78-1,44 (m, 6H), 1,06-1,04 (d, J= 6,65 Hz, 3H). CL/EM (método B): 265,2 (M+H)⁺; 263,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,96 min (pureza: 97,9 %)

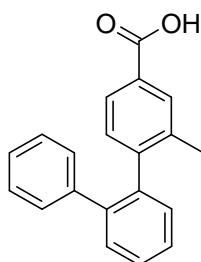
Etapa 2: 3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoato de etilo:

Se inyectó 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo (5 g; 17,10 mmol; 1 eq.) en una solución de MeOH/EtOAc 1:1 (340 ml, 0,05 M) en un reactor de hidrogenación de flujo (H-Cube), adaptado con un cartucho Pd/C (44 mm), un caudal de 1 ml/min, sin calentamiento y la opción H₂ completa, lo que permitió obtener tras la evaporación de los solventes el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,34 g; 96 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,34-7,33 (d, 1H), 7,21-7,18 (dd, J= 8,28 Hz, 1,81 Hz, 1H), 7,06-7,03 (d, J= 8,18 Hz 1H), 5,09 (sa, 2H), 4,28-4,26 (c, J= 7,43 Hz, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,47-2,3 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 6H), 1,32 (t, J= 7,43 Hz, 3H). CL/EM (método B): 263,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,60 min (pureza: 97,8 %).

Etapa 3: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico:

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,68 ml; 21,72 mmol; 1,10 eq.) gota a gota (la adición duró 5 min) a una solución fría (0 °C) de Py (10 ml) y 3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoato de etilo (5,18 g; 19,74 mmol; 1 eq.) en DCM (40 ml) y se permitió que la mezcla de reacción volviera a TA durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M y después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener un aceite de color amarillo. Este aceite se recogió sobre THF (30 ml) y se añadió hidróxido de litio (2,36 g; 98,72 mmol; 5 eq.) seguido de agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 días. El THF se eliminó al vacío y la solución se diluyó con agua. Esta solución se lavó con Et₂O y se acidificó a pH 2 con HCl conc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (5,48 g, 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,98 (sa, 1H), 8,53 (sa, 1H), 8,07-8,06 (d, J= 1,91 Hz, 1H), 7,77-7,73 (dd, J= 8,34 Hz, 1,97 Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, J= 8,34 Hz, 1H), 3,43-2,58 (m, 6H), 1,84-1,46 (m, 6H), 0,83-0,81 (d, J= 6,09 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 2,29 min (pureza: 99,0 %).

Compuesto intermedio 26: ácido 2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-carboxílico

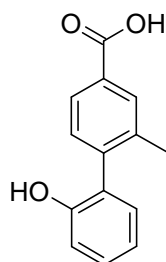


Etapa 1: 2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-carboxilato de metilo:

Se tomaron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (compuesto intermedio 17, etapa 1) (3 g; 13,10 mmol; 1 eq.), ácido 2-bifenilborónico (2852,77 mg; 14,41 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (9,05 g; 65,48 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,51 g; 1,31 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (15 ml) y agua (15 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío y, a continuación, se degaseó con N₂ y después, se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón, que se recogió en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (70 ml), agua (70 ml) y salmuera (70 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniéndose 2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-carboxilato de metilo como un aceite de color marrón (3,9 g, 98 %, HPLC (método A) tR 5,51 min), que se utilizó sin purificación adicional. Una solución de 2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-carboxilato de metilo (3,50 g; 11,58 mmol; 1 eq.) en EtOH (105 ml) a TA se trató con

hidróxido sódico (6,95 ml; 5 M; 34,73 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón. Se recogió en agua (400 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc (2 ml) hasta pH 2, a continuación, se concentró hasta la precipitación (volumen dividido entre 5). La suspensión se filtró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja (2,41 g, 72 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,71 (sa, 1H), 7,54-6,91 (m, 12H), 1,76 (s, 3H). CL/EM (método A): 286,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,85 min (pureza: 97,1 %).

Compuesto intermedio 27: ácido 2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-carboxílico



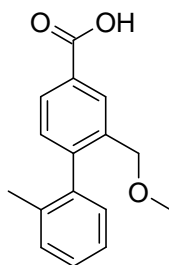
Etapa 1: 2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo:

10 Se tomaron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (compuesto intermedio 17, etapa 1) (3 g; 13,10 mmol; 1 eq.), ácido 2-hidroxibencenoborónico (1,99 g; 14,41 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (9,05 g; 65,48 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,51 g; 1,31 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (15 ml) y agua (15 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío, a continuación, se degaseó con N₂ y, después, se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con tolueno
15 (200 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (75 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color naranja que se utilizó sin purificación adicional (3,0 g; 94 %). CL/EM (método B): 241,2 (M-H)⁻.

Etapa 2: ácido 2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-carboxílico:

20 Una solución de 2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (3 g; 12,38 mmol; 1 eq.) en EtOH (90 ml) a TA se trató con hidróxido sódico (7,43 ml; 5 M; 37,15 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón. Se recogió en agua (250 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2. A continuación se concentró y extrajo con EtOAc para obtener el compuesto del título como un aceite de color naranja. Se purificó
25 mediante cromatografía ultrarrápida eluida con EtOAc:cHex (1:1) obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,88 (sa, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). CL/EM (método B): 227,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,26 min (pureza: 95,1 %).

Compuesto intermedio 28: ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico



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

30 A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (Aldrich 532878, 50 g; 218,27 mmol; 1 eq.) en CHCl₃ (1000 ml) se añadió, bajo atmósfera de N₂, NBS (46,62 g; 261,93 mmol; 1,20 eq.) en una porción y α,α'-azoisobutironitrilo (0,72 g; 4,37 mmol; 0,02 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con 50 ml de una solución sat. de NaHCO₃,

agua (340 ml) y, a continuación, salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Se lavó con pentano (2 x 500 ml) obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,24 (d, J= 1,91 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,44 min (pureza: 97,9 %).

5 *Etapa 2: 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo:*

Una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (37,50 g; 121,77 mmol; 1 eq.) en MeOH (1125 ml) se calentó a reflujo durante 4 días. Tras la concentración, la mezcla se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis (29,8 g; 94 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,06-8,05 (m, 1H), 7,83 (d, J= 1,23 Hz, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). CL/EM (método B): 227,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,42 min (pureza: 93,0 %).

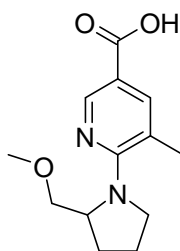
15 *Etapa 3: 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo:*

Se tomaron 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (40 g; 154,38 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (23,09 g; 169,82 mmol; 1,10 eq.), K₂CO₃ (106,68 g; 771,90 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,78 g; 1,54 mmol; 0,01 eq.) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío y a continuación, se degaseó con N₂ y, después, se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con EtOAc (1000 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color amarillo que se recogió en EtOAc (800 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo sin purificación adicional (41,9 g; 20 cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 89,4 %).

25 *Etapa 4: ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico:*

Una solución de 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (40 g; 147,97 mmol; 1 eq.) en EtOH (1200 ml) a TA se trató con NaOH (88,78 ml; 5 M; 443,90 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró para obtener un sólido de color amarillo que se recogió en agua (800 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc (40 ml) hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (35,1 g; 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,99 (sa, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,10-7,08 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método B): 255,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,52 min (pureza: 96,4 %).

Compuesto intermedio 29: ácido 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotínico



35 *Etapa 1: 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo:*

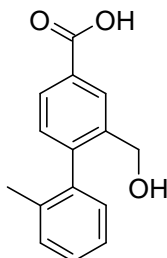
Se añadieron 2-(metoximetil)pirrolidina (406 mg; 3,53 mmol; 1,2 eq.) y DIEA (1,52 ml; 8,82 mmol; 3 eq.) a una solución de 5-ciano-2-fluoro-3-metilpiridina (400 mg; 2,94 mmol; 1 eq.) en 1-butanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Se dejó que la mezcla de reacción volviera a TA y después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (0,59 g; 87 %). CL/EM (método A): 200,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,42 min (pureza 99,1 %).

40 *Etapa 2: ácido 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotínico*

Una mezcla de 6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (591 mg; 2,56 mmol; 1 eq.) e hidróxido de potasio (717 mg; 12,8 mmol; 5 eq.) en agua (20 ml) se agitó a reflujo durante 16 horas. El pH se ajustó a 5-6 con

HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,63 g; 99 %). CL/EM: 219,1 (M+H)⁺. HPLC (método A): tR 1,44 min (pureza 96,6 %).

Compuesto intermedio 30: ácido 2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico



5

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

A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (Aldrich 532878, 50 g; 218 mmol; 1 eq.) en CHCl₃ (1 l) se añadió NBS (46,6 g; 262 mmol; 1,2 eq.) en una porción y α , α' -azoisobutironitrilo (0,72 g; 4,37 mmol; 0,02 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 días. Se enfrió a TA y se añadió agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. (400 ml) y después con salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se lavó con *n*-pentano (2 x 500 ml) obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,24 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). HPLC (método A): tR 4,44 min (pureza 97,9 %).

10

Etapa 2: 3-[(acetiloxi)metil]-4-bromobenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (6,5 g; 21 mmol; 1 eq.) en AcOH (32,5 ml) se añadió acetato sódico (3,46 g; 42 mmol, 2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. al 5 %, a continuación con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (c-hexano/EtOAc, 5/1) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,78 g, 79 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,03 (m, 1H), 7,85-7,84 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,37 min (pureza 98,1 %).

15

20

Etapa 3: 2-[(acetiloxi)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

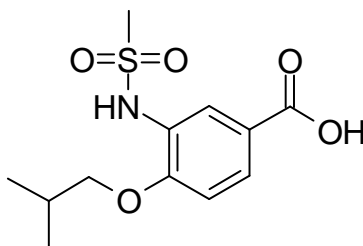
Una mezcla de 3-[(acetiloxi)metil]-4-bromobenzoato de metilo (4,7 g; 16,4 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (2,45 g; 18 mmol; 1,1 eq.), carbonato de potasio (11,3 g; 82 mmol; 5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (1,89 g; 1,64 mmol; 0,1 eq.) en tolueno (23,5 ml) y agua (23,5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de una relleno de Celite® que se lavó adicionalmente con tolueno (50 ml). El filtrado se concentró al vacío, el residuo se recogió en EtOAc (250 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4,9 g; cuantitativo) como un aceite de color marrón. HPLC (método A), tR 5,23 min (pureza 62,3 %).

25

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

Se añadió hidróxido sódico (5 M; 12,1 ml; 60,3 mmol; 3 eq.) a una solución de 2-[(acetiloxi)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (6 g; 20 mmol; 1 eq.) en EtOH (180 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se recogió en agua (500 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (3,46 g; 71 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,97 (sa, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,87-7,84 (dd, J= 8,0 Hz, 1,86 Hz, 1H), 7,37-7,06 (m, 5H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,25-4,09 (m, 2H), 2,01 (s, 3H). CL/EM (método A): 241,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,77 min (pureza 96,1 %).

35

Compuesto intermedio 31: ácido 4-isobutoxi-3-[(metilsulfonyl)amino]benzoico*Etapa 1: 4-isobutoxi-3-nitrobenzoato de isobutilo*

5 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (30 ml; 1 M; 30 mmol; 3 eq.) a una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (CHONTECH; 01072; 2 131,63 mg; 10 mmol; 1 eq.) y 2-metil-1-propanol (2,78 ml; 30 mmol; 3 eq.) en THF (12 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron además agua y HCl 0,1 N para obtener un pH = 6-7. A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con una solución sat. de NaCl para obtener el compuesto del título como un aceite de color naranja (2,6 g; 89 %). Esta se utilizó sin purificación adicional. HPLC (método A), tR 6,11 min (pureza: 66,4 %).

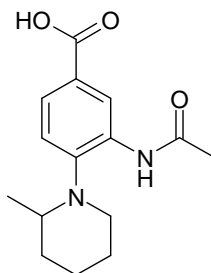
Etapa 2: 3-amino-4-isobutoxibenzoato de isobutilo

10 El 4-isobutoxi-3-nitrobenzoato de isobutilo, obtenido en la etapa 1 (2 510,35 mg; 8,50 mmol; 1 eq.) se disolvió en MeOH (200 ml). Se inyectó en un reactor de hidrogenación de flujo (H-Cube), adaptado con un cartucho Pd/C (70 mm), un caudal de 1,7 ml/min, sin calentamiento y la opción H₂ completa activada. Tras la evaporación de los solventes, el compuesto del título se aisló como un sólido de color naranja (2,2 g; 95 %). HPLC (método A), tR 4,05 min (pureza: 65,4 %).

Etapa 3: ácido 4-isobutoxi-3-[(metilsulfonyl)amino]benzoico

20 Se añadió cloruro de metanosulfonylo (690 µl; 8,91 mmol; 1,10 eq.) gota a gota a una solución fría (0 °C) de piridina (5 ml) y 3-amino-4-isobutoxibenzoato de isobutilo, obtenido en la etapa 2 (2 150 mg; 8,10 mmol; 1 eq.) en DCM (20 ml) y se permitió que la mezcla de reacción se atempera hasta TA. Después de tres horas, los solventes se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. Se separaron las dos fases y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 M y después con una solución sat. de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un aceite de color amarillo.

25 Este último se recogió en THF (15 ml) y se añadió hidróxido de litio (970,2 mg; 40,51 mmol; 5 eq.) seguido de agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 días. El solvente se evaporó al vacío y la mezcla se diluyó con agua. Esta solución acuosa se lavó dos veces con Et₂O y se acidificó a pH = 2 con HCl 5N y, a continuación, se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución sat. de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El compuesto se solubilizó a continuación en THF y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,76 (sa, 1H), 9,04 (sa, 1H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 6H). HPLC (método A), tR 3,24 min (pureza: 99,2 %).

Compuesto intermedio 32: ácido 3-(acetilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico*Etapa 1: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico*

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (25 g; 117,28 mmol) y 2-metilpiperidina (41,54 ml; 351,84 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con agua (100 ml). La extracción con EtOAc, el secado sobre sulfato sódico y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color amarillo que se recogió en THF (250 ml) seguido de la adición de una solución acuosa de hidróxido de litio (14,0 g; 586,4 mmol; 2,3 M). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 horas. Tras la evaporación del THF, la solución se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH 5 con AcOH, se extrajo con Et₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (24,8 g; 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,1 (sa, 1H), 8,23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7, 2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 1,79-1,54 (m, 6H), 1,47 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 265,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,96 min (pureza: 97,9 %).

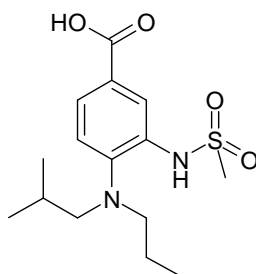
Etapa 2: ácido 3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico:

Se bombeó una solución metanólica de ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoico obtenido en la etapa 1 (500 mg; 1,89 mmol; 0,01 M) a través de un H-Cube (1 ml/min) equipado con un cartucho de catalizador de Pd/C 10 mol% (30 x 4 mm) y se calentó a 25 °C con la opción de hidrógeno completa activada. El solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido rosáceo (443 mg; 99 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,39 (sa, 1H), 7,28 (d, J = 1,86 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,01 (sa, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,62-1,61 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H), 0,79 (d, J = 6 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 1,66 min (pureza: 99,2 %).

Etapa 3: ácido 3-(acetilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico:

A una suspensión de ácido 3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico obtenido en la etapa 2 (100 mg; 0,43 mmol) en piridina (69,04 µl; 0,85 mmol) y DCM (4 ml), se añadió cloruro de acetilo (36,42 µl; 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 40 °C durante 5 h tras lo cual los solventes se evaporaron al vacío, el residuo sólido se trituró con acetato de etilo y se reevaporó. Finalmente, se añadió agua a la mezcla de reacción que se sonicó, filtró y secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (95 mg; 81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,76 (sa, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,82-1,77 (m, 4H), 1,47-1,42 (m, 2H), 0,78 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 277,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,77 min (pureza: 91,3 %).

Compuesto intermedio 33: ácido 4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonil)amino]-benzoico



Etapa 1: 4-[isobutil(propil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo

A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (7,4 g; 0,035 mol) en etanol (100 ml) se añadió *N*-isobutil-*N*-propilamina (11,98 g; 0,104 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. Después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (40 ml) y se acidificó a pH = 4 con una solución de HCl 1 M. Se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para obtener el compuesto del título (10 g; 93 %) como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,20 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,28 (m, 3H), 0,78 (m, 9H). CL/EM (método A): 309,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 5,05 min (pureza: 99,4 %).

Etapa 2: 3-amino-4-[isobutil(propil)amino]benzoato de etilo

A una solución de 4-[isobutil(propil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo (6 g; 0,0194 mol) en EtOAc (100 ml) se añadió Pd/C (600 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó con gas hidrógeno con una presión de 5 kg durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Pd/C y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (5 g; 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,29 (s, 1H), 7,16

(d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,23 (c, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,71 (t, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,82 (m, 9H). CL/EM (método A): 279,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,94 min (pureza: 97,9 %).

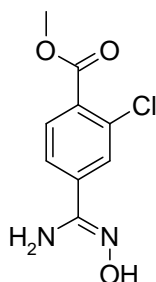
Etapa 3: 4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonil)amino]benzoato de etilo

5 A una solución de 3-amino-4-[isobutil(propil)amino]benzoato de etilo (5 g; 0,0179 mol) en DCM seco (50 ml) se añadió trietil amina (7,24 g; 0,0716 mol) a TA. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,67 g; 0,0233 mol) en gotas a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml), se lavó con HCl 0,5 M y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (6 g; 93 %).
 10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,28 (m, 3H), 0,80 (m, 9H). CL/EM (método A): 357,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 5,09 min (pureza: 94,40 %).

Etapa 4: ácido 4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonil)amino]benzoico

15 A una solución de 4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonil)amino]benzoato de etilo (7 g; 0,0196 mol) en THF (70 ml) se añadió hidróxido de litio (4,12 g; 0,098 mol) y agua (70 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se lavó con éter dietílico (50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 M hasta que pH = 2, se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (5,6 g; 86 %).
 20 RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz), δ 12,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,84 (m, 9H). CL/EM (método A): 329,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 4,53 min (pureza: 99,12 %).

Compuesto intermedio 34: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo



Etapa 1: 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo

25 El ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (COMBI-BLOCK; CA-4187; 1000 mg; 4,25 mmol; 1 eq.) se resuspendió en MeOH (20 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de tionilo (1,23 ml; 16,99 mmol; 4 eq.) gota a gota. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA. Cuando la reacción se hubo completado, se evaporaron los solventes. La mezcla sin procesar se disolvió en EtOAc y se lavó con soluciones de NaHCO₃ sat. y NaCl sat. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para obtener el compuesto del título (871 mg; 82 %).
 30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,22 min (pureza: 98,5 %).

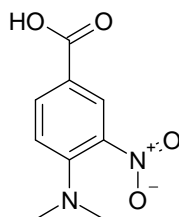
Etapa 2: 2-cloro-4-cianobenzoato de metilo

35 La trifenilfosfina unida a polímero (238,69 mg; 0,72 mmol; 0,15 eq.), acetato de paladio (II) (75,02 mg; 0,33 mmol; 0,07 eq.) y DMF (12 ml) se mezclaron primero, se purgaron con N₂ y se dejaron en agitación a TA durante 2 h. A continuación se abrió el vial, se añadieron cianuro de cinc (560,56 mg; 4,77 mmol; 1 eq.) y 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo, obtenido en la etapa 1 (1191 mg; 4,77 mmol; 1 eq.) y la mezcla resultante se purgó una vez más antes de calentarla bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 50 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio y la resina se lavó con Et₂O (3 x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml), una vez con solución sat. de NaCl (10 ml) y, después, se secaron sobre MgSO₄. La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco (543 mg, 58 %).
 40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,23-8,22 (m, 1H), 7,96-7,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC (método A), tR 3,39 min (pureza: 97,6 %).

Etapa 3: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo

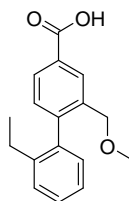
El 2-cloro-4-cianobenzoato de metilo, obtenido en la etapa 2 (543 mg; 2,78 mmol; 1 eq.) se disolvió en MeOH (30 ml). Se añadió hidroxilamina (50 % en agua) (409,33 μ l; 13,88 mmol; 5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes se evaporaron, obteniéndose el compuesto del título (631 mg; 99 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,02 (sa, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,03 (sa, 2H), 3,86 (s, 3H). CL/EM (método B): 227,2 (M-H) $^-$, 229,1 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 1,44 min (pureza: 63,4 %).

Compuesto intermedio 35: ácido 4-(dimetilamino)-3-nitrobenzoico



A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (1 g; 5,4 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió dimetilamina (730 mg; 16,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h y 4 h a 70 °C. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y Et $_2$ O (15 ml) y se lavó con Et $_2$ O (10 ml). La fase acuosa se acidificó a pH ~5 con AcOH y se lavó con Et $_2$ O (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO $_4$, se filtraron y concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo (1,02 g; 90 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,9 (sa, 1H), 8,24 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,9, 2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,92 (s, 6H). HPLC (método A), tR 2,44 min (pureza: 97,2 %).

Compuesto intermedio 36: ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico

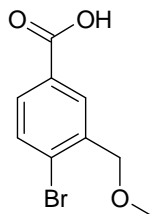


Etapa 1: 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo

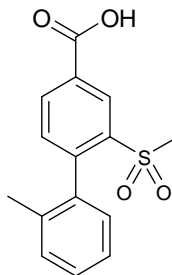
A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (compuesto intermedio 28, etapa 2) (12 g; 0,0463 mol) en tolueno (150 ml) y agua (35 ml) bajo atmósfera de N $_2$, se añadió ácido 2-etil benceno borónico (9,02 g; 0,0601 mol) seguido de carbonato de potasio (19 g, 0,1389 mol) y Pd(PPh $_3$) $_4$ (2,67 g; 0,23). La mezcla de reacción se degaseó con N $_2$ durante 10 min antes de calentarla. Después de 12 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y finalmente con salmuera (1 x 100 ml). A continuación se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, n.º malla 60-120, eluido con éter de petróleo/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (12 g; 83 %): RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 8,24-8,26 (1H, s), 7,99-8,01 (1H, d), 7,32-7,38 (2H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 7,07-7,09 (1H, d), 4,12-4,21 (2H, d), 3,93-3,95 (3H, s), 3,28-3,30 (3H, s), 2,28-2,43 (2H, m), 1,01-1,05 (3H, t).

Etapa 2: ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico

A una solución de 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (12 g; 0,0422 mol) en THF (150 ml) y agua (30 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (5,31 g; 0,1266 mol) en porciones. Después de 12 h a TA, la mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa se acidificó usando HCl conc. y se extrajo con EtOAc. A continuación, las capas orgánicas se lavaron con agua y una solución de salmuera. Los solventes se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (9 g; 80 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,9 (1H, sa), 8,08 (1H, s), 7,88-7,90 (1H, m), 7,34-7,35 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 3,16-3,18 (3H, s), 2,29-2,38 (1H, m), 2,19-2,24 (1H, m), 0,92-0,95 (3H, m). CL/EM (método A): 269,0 (M-H) $^-$. HPLC (método B), tR 5,06 min (pureza: 97,4 %).

Compuesto intermedio 37: ácido 4-bromo-3-(metoximetil)benzoico

5 A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (compuesto intermedio 28, etapa 2), (7 g; 27,02 mmol) en EtOH (210 ml) se añadió NaOH (16,21 ml; 5 M; 81,05 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante una hora. A continuación, se enfrió a TA y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo. Se añadió agua y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Después, la fase acuosa se acidificó con HCl (1 M) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (5,81 g; 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 13,19 (sa, 1H), 8 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). CL/EM (método B): 245,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 3,63 min (pureza: 97,4 %).

Compuesto intermedio 38: ácido 2'-metil-2-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxílico*Etapa 1: 4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzoato de metilo*

15 El ácido 4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzoico (Enamine, 500 mg; 2,13 mmol; 1 eq.) se disolvió en MeOH (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (0,62 ml; 8,52 mmol; 4 eq.) gota a gota.

Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche.

20 Cuando la reacción se hubo completado, se evaporaron los solventes. La mezcla sin procesar se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (482 mg; 91 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

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

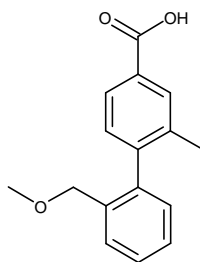
25 En un matraz Schlenk purgado con argón se añadieron 4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (124,34 mg; 0,50 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (84,97 mg; 0,62 mmol; 1,25 eq.), acetato de paladio(II) (22,45 mg; 0,10 mmol; 0,20 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (82,11 mg; 0,20 mmol; 0,40 eq.), fluoruro de potasio (87,14 mg; 1,50 mmol; 3 eq.), tolueno (2,49 ml), MeOH (2,49 ml) y agua (5,40 μl). La reacción se degaseó con Ar y se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación se enfrió hasta TA. Los solventes se evaporaron y la mezcla sin procesar se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc 9:1 a 5:5), obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (135 mg; 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,77, 7,90 Hz, 1H), 7,43-7,19 (m, 5H), 4 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). CL/EM (método B): 305,1 (M+H)⁺. HPLC (máx. absor.) 99,2 %; t_R: 4,51 min.

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

Se disolvió 2'-metil-2-(metilsulfonyl)bifenil-4-carboxilato de metilo (270 mg; 0,89 mmol; 1 eq.) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió hidróxido sódico (0,89 ml; 5 M; 4,44 mmol; 5 eq.) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche.

Los solventes se evaporaron y la mezcla sin procesar se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se acidificó con una solución HCl 5 N. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Tras la filtración y evaporación de los solventes, el compuesto del título se aisló como un sólido de color beis (215 mg; 83 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,53 (sa, 1H), 8,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,42-7,23 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 289,2 (M-H)⁻. HPLC (máx. absor.) 97,9 %; tR: 3,83 min.

Compuesto intermedio 39: ácido 2'-(metoximetil)-2-metilbifenil-4-carboxílico



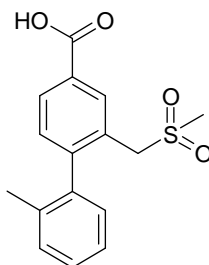
Etapa 1: 2'-(metoximetil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo:

10 Se tomaron 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (Aldrich 532878, 2 g; 8,73 mmol; 1 eq.), ácido (2-metoximetilfenil)borónico (1,59 g; 9,60 mmol; 1,10 eq.), K₂CO₃ (6,03 g; 43,65 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,01 g; 0,87 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (10 ml) y agua (10 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío y después, se degaseó con N₂ y, a continuación, durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con EtOAc (500 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color amarillo que se recogió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color marrón sin purificación adicional (3 g; 15 cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,20 min (pureza: 64,5 %).

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

20 Una solución de 2'-(metoximetil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (3 g; 11,10 mmol; 1 eq.) en EtOH (90 ml) a TA se trató con NaOH (6,66 ml; 5 M; 33,29 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón que se recogió en agua (100 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,95 (sa, 1H), 7,92-7,91 (m, 1H), 7,84-7,81 (dd, J = 7,83 Hz, 1,91 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,25-7,22 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). CL/EM (método B): 255,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,35 min (pureza: 96,8 %).

Compuesto intermedio 40: ácido 2'-metil-2-[(metilsulfonyl)metil]bifenil-4-carboxílico



30

Etapa 1: 4-bromo-3-[(metiltio)metil]benzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo, cuya preparación se describe anteriormente, como compuesto intermedio 28, etapa 1, (2 g; 6,49 mmol; 1 eq.) en CH₃CN (10 ml) y THF (10 ml) se añadió tiometóxido sódico (0,50 g; 7,14 mmol; 1,10 eq.) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora y a TA durante toda la noche. Tras la concentración al vacío, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución sat.

35

de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se recogió por filtración y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1,7 g; 94 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,06 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,31 min (pureza: 87,4 %).

5 *Etapa 2: 4-bromo-3-[(metilsulfonyl)metil]benzoato de metilo*

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2985,17 mg; 17,30 mmol; 3,50 eq.) a una suspensión de 4-bromo-3-[(metiltio)metil]benzoato de metilo, obtenido en la etapa 1 (1360 mg; 4,94 mmol; 1 eq.) y NaHCO₃ (2075,98 mg; 24,71 mmol; 5 eq.) en DCM (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron DCM y agua. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ ac., se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de cHex/EtOAc), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,4 g; 95 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). HPLC (método A), tR 2,88 min (pureza: 96,4 %).

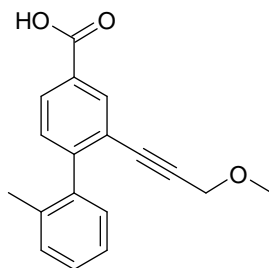
15 *Etapa 3: 2'-metil-2-[(metilsulfonyl)metil]bifenil-4-carboxilato de metilo*

Se tomaron 4-bromo-3-[(metilsulfonyl)metil]benzoato de metilo, obtenido en la etapa 2 (1449 mg; 4,72 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (705,49 mg; 5,19 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (3259,77 mg; 23,59 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (545,13 mg; 0,47 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (7,24 ml) y agua (7,24 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío, después se degaseó con N₂ durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de un relleno de celite y se lavó con tolueno (50 ml). El filtrado se concentró obteniéndose un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), agua (10 ml) y solución sat. de NaCl (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo (2,1 g; 91 %). HPLC (método A), tR 3,97 min (pureza: 64,5 %).

20 *Etapa 4: ácido 2'-metil-2-[(metilsulfonyl)metil]bifenil-4-carboxílico*

25 A una solución de 2'-metil-2-[(metilsulfonyl)metil]bifenil-4-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 3 (1502,82 mg; 4,72 mmol; 1 eq.) en EtOH (45 ml) se añadió NaOH (5,66 ml; 5 M; 28,32 mmol; 3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite de color naranja. Se recogió en agua y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a continuación con HCl 5 N hasta pH = 2 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,3 g, 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 4H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). HPLC (método A), tR 3,38 min (pureza: 90,5 %).

30 Compuesto intermedio 41: ácido 2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-2'-metilbifenil-4-carboxílico



35 *Etapa 1: ácido 4-cloro-3-(3-metoxiprop-1-in-1-il)benzoico*

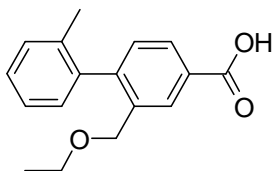
Se añadió éter de metil propargilo (Fluka; 68898; 1,27 ml; 15 mmol; 1,50 eq.) gota a gota a una suspensión de ácido 4-cloro-3-yodobenzoico (ABCR; TWC2211-D1; 2824,60 mg; 10 mmol; 1 eq.), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (701,91 mg; 1 mmol; 0,10 eq.) y yoduro cuproso (190,45 mg; 1 mmol; 0,10 eq.) en una mezcla de THF (20 ml) y trietilamina (10 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. El extracto combinado se evaporó al vacío para obtener un sólido de color naranja. Este último se disolvió en EtOAc y se extrajo 4 veces con NaOH 0,1 M. A continuación, la capa acuosa se filtró, se acidificó a pH = 3-4 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para obtener el compuesto

del título como un polvo de color ligeramente naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,42 (sa, 1H), 8,03 (d, J = 2,07 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,17; 8,38 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,19 - 3,37 (m, 3H). CL/EM (método B): 223,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,51 min (pureza: 98,8 %).

Etapa 2: ácido 2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

5 Una mezcla de ácido 4-cloro-3-(3-metoxiprop-1-in-1-il)benzoico, obtenido en la etapa 1 (336,97 mg; 1,50 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (254,92 mg; 1,88 mmol; 1,25 eq.), acetato de paladio(II) (67,35 mg; 0,30 mmol; 0,20 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (286,03 mg; 0,60 mmol; 0,40 eq.), fluoruro de potasio (261,43 mg; 4,50 mmol; 3 eq.), tolueno (6,7 ml), MeOH (6,7 ml) y agua (16,2 μl) se degaseó con N₂. La reacción se agitó a TA durante 1 h y, a continuación, se calentó a 50 °C durante 1 h 30 min. La mezcla se filtró sobre celite, se aclaró con EtOAc y MeOH. El solvente se evaporó. Se añadieron HCl 0,1 M y EtOAc al residuo. A continuación, la capa orgánica se lavó dos veces con NaOH 0,1 M. A continuación, las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl 5 M hasta pH = 1 y finalmente se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un aceite de color naranja (307 mg; 73 %). CL/EM (método B): 279,1 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,19 min (pureza: 70,9 %).

15 Compuesto intermedio 42: ácido 2-(etoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

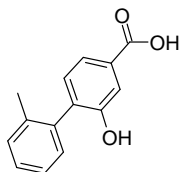


Etapa 1: 4-bromo-3-(etoximetil)benzoato de etilo

A una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (compuesto intermedio 28, etapa 1) (2,50 g; 8,12 mmol; 1 eq.) en EtOH (12,50 ml) se añadió etilato sódico (1104,83 mg; 16,24 mmol; 2 eq.) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C. Tras la evaporación del solvente, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 5 %, solución sat. de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se secó al vacío para obtener un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (c-hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,38 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,64 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 382,2 ((M-H) + ACN)⁻; 330,2 ((M+H) + ACN)⁺. HPLC (método A), tR 4,90 min (pureza: 78,5 %).

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

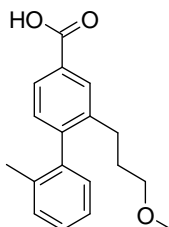
Se tomaron 4-bromo-3-(etoximetil)benzoato de metilo, obtenido en la etapa 2 (495 mg; 1,72 mmol; 1 eq.), ácido o-tolilborónico (257,80 mg; 1,90 mmol; 1,10 eq.), carbonato de potasio (1191,19 mg; 8,62 mmol; 5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (199,20 mg; 0,17 mmol; 0,10 eq.) en tolueno (2,5 ml) y agua (2,5 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se purgó al vacío y se degaseó con N₂ y, a continuación, se calentó a reflujo durante 3 h 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró para obtener un aceite de color marrón que se recogió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), agua (20 ml) y solución sat. de NaCl (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró obteniéndose 2-(etoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo. Este último se disolvió en EtOH (5 ml) y THF (5 ml). Se añadió hidróxido sódico (500 μl; 5 M) y la solución se dejó agitando a TA durante 6 h. Se añadió HCl (500 μl; 5 M) y el solvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al sólido de color blanco y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron después sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un aceite de color blanco (256 mg; 30 %). CL/EM (método B): 269,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,42 min (pureza: 54,7 %).

Compuesto intermedio 43: ácido 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico*Etapa 1: 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo*

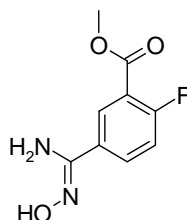
5 A una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (25 g; 0,108 mol) y ácido o-tolilborónico (22 g; 0,162 mol) en una mezcla de tolueno (500 ml) y agua (100 ml) se añadió carbonato de potasio (44 g; 0,324 mol) seguido de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (6,25 g; 0,054 mol). La mezcla de reacción se degasó con N₂ y se calentó a 110 °C durante 12 h. Tras enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de un relleno de celite que se lavó adicionalmente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavaron con una solución de NaHCO₃ al 10 %, agua y solución de salmuera. Los solventes se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo/EtOAc como eluyente) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (20 g; 77 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,85 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,44-7,46 (1H, m), 7,20-7,25 (3H, m), 7,14-7,16 (1H, m), 7,09-7,11 (1H, m), 3,84 (3H, s), 2,09 (3H, s).

Etapa 2: ácido 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

15 A una solución de 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (12 g; 0,05 mol) en una mezcla de THF/agua (150 ml:15 ml) se añadió hidróxido de litio (6,23 g; 0,1485 mol) en porciones. Después de agitar a TA durante 24 h, la masa de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se diluyó con una pequeña cantidad de agua. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico conc. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de los solventes proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco (10 g, 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,72 (1H, sa), 9,78 (1H, sa), 7,50 (1H, s), 7,41-7,43 (1H, m), 7,08-7,24 (5H, m), 2,09 (3H, s). CL/EM (método A): 227 (M-H). HPLC (método B), tR 4,09 min (pureza: 99,69 %).

Compuesto intermedio 44: ácido 2-(3-metoxipropil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

25 El compuesto intermedio 41 (625,12 mg; 2,23 mmol; 1 eq.) se disolvió en MeOH (50 ml). La solución se inyectó en un reactor de hidrogenación de flujo (H-Cube), adaptado con un cartucho Pd/C al 10 %, un caudal de 0,5 ml/min, a una temperatura de 60 °C y la opción H₂ completa activada. La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 7,02 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (quintuplete, J = 7,2 Hz, 2H). CL/EM (método B): 281,2 (M-H). HPLC (método A), tR 4,25 min (pureza: 97,7 %).

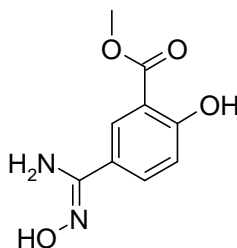
Compuesto intermedio 45: 5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo

Etapa 1: 3-ciano-4-fluorobenzoato de metilo

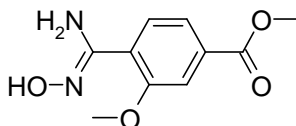
La trifenilfosfina unida a polímero (200 mg; 0,60 mmol; 0,15 eq.), acetato de paladio (II) (60,17 mg; 0,27 mmol; 0,07 eq.) y DMF (12 ml) se mezclaron primero en un vial para microondas, se purgaron con N₂ y se dejaron en agitación a TA durante 2 h. A continuación se abrió el vial, se añadieron cianuro de cinc (469,70 mg; 4 mmol; 1 eq.) y 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo, preparado según el procedimiento en la literatura partiendo de ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (COMBI-BLOCKS; CA-4097) (932,15 mg; 4 mmol; 1 eq.) y la mezcla resultante se purgó una vez más y se selló. Después se calentó en el microondas a 140 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio y la resina se lavó con Et₂O (3 x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml), una vez con solución sat. de NaCl (10 ml) y, después, se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación de los solventes proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco (638 mg, 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 8,2-8,17 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 10,6; 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). CG/EM: 179. HPLC (método A), tR 2,74 min (pureza: 93,9 %).

Etapa 2: 5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo

A una suspensión de 5-ciano-2-fluorobenzoato de metilo, obtenido en la etapa 2 (804,60 mg; 4,49 mmol; 1 eq.) en EtOH (8,05 ml) se añadió hidroxilamina (50 % en agua) (1,35 ml; 22,46 mmol; 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 40 min. Se añadió agua (25 ml) seguido de Et₂O (25 ml). La capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con una solución sat. de NaCl y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (931 mg; 98 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,78 (sa, 1H), 8,21 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 5,97 (sa, 2H), 3,87 (s, 3H). HPLC (método A), tR 0,92 min (pureza: 90,6 %). CL/EM (método B): 211,1 (M-H)⁻, 213,0 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 46: 5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-hidroxibenzoato de metilo

A una suspensión de 5-ciano-2-hidroxi-benzoato de metilo (ASTATECH; 63806; 1 g; 5,64 mmol; 1 eq.) en EtOH (10 ml) se añadió hidroxilamina (50 % en agua) (1,69 ml; 28,22 mmol; 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Mientras se enfriaba hasta TA se formó un precipitado de color blanco. Los solventes se eliminaron hasta sequedad y los sólidos de color blanco se lavaron con EtOH para obtener el compuesto del título puro al 66 % como un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,82 (sa, 2H), 5,69 (sa, 1H), 3,91 (s, 3H). CL/EM (método A): 210,8 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 47: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-clorobenzoato de metilo*Etapa 1: 4-ciano-3-metoxibenzoato de metilo*

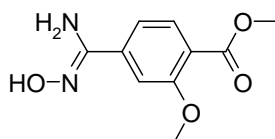
La trifenilfosfina unida a polímero (50 mg; 0,15 mmol; 0,15 eq.), acetato de paladio (II) (15,04 mg; 0,07 mmol; 0,07 eq.) y DMF (3 ml) se mezclaron primero, se purgaron con N₂ y se dejaron en agitación a TA durante 2 h. A continuación se abrió el vial, se añadieron cianuro de cinc (117,43 mg; 1 mmol; 1 eq.) y 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (COMBI-BLOCKS; CA-4192; 245,07 mg; 1 mmol; 1 eq.) y la mezcla resultante se purgó una vez más antes de calentarla a 140 °C durante 50 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio y la resina se lavó con Et₂O (3 x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml), una vez con solución sat. de NaCl (10 ml) y, después, se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco (137 mg, 72 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 4 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). CL/EM (método A): 232,8 (M+ACN)⁺. CG/EM: 191. HPLC (método A), tR 3,14 min (pureza: 99,3 %).

Etapa 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metoxibenzoato de metilo

5 A una suspensión de 4-ciano-3-metoxibenzoato de metilo, obtenido en la etapa 1 (135 mg; 0,71 mmol; 1 eq.) en EtOH (1,35 ml) se añadió hidroxilamina (50 % en agua) (0,21 ml; 3,53 mmol; 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. Los solventes se eliminaron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (191 mg; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,58 (sa, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 5,71 (sa, 2H), 3,87-3,85 (m, 6H). HPLC (método A), tR 1,17 min (pureza: 95,0 %).

Compuesto intermedio 48: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo



10

Etapa 1: 4-ciano-2-metoxibenzoato de metilo

15 La trifenilfosfina unida a polímero (50 mg; 0,15 mmol; 0,15 eq.), acetato de paladio (II) (15,04 mg; 0,07 mmol; 0,07 eq.) y DMF (3 ml) se mezclaron primero, se purgaron con N₂ y se dejaron en agitación a TA durante 2 h. A continuación se abrió el vial, se añadieron cianuro de cinc (117,43 mg; 1 mmol; 1 eq.) y 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (ALDRICH; 653098-10G; 245,07 mg; 1 mmol; 1 eq.) y la mezcla resultante se purgó una vez más antes de calentarla a 140 °C durante 50 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio y la resina se lavó con Et₂O (3 x 10 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua (3 x 5 ml), una vez con solución sat. de NaCl (10 ml) y, después, se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco (157 mg, 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). CL/EM (método A): 190,8 (M-H)⁻, 191,8 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,67 min (pureza: 94,8 %).

20

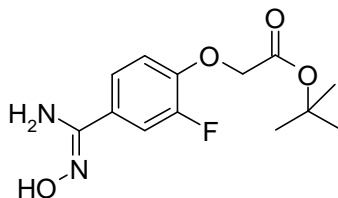
Etapa 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-metoxibenzoato de metilo

A una suspensión de 4-ciano-2-metoxibenzoato de metilo, obtenido en la etapa 1

25 (155 mg; 0,81 mmol; 1 eq.) en EtOH (1,55 ml) se añadió hidroxilamina (50 % en agua) (0,24 ml; 4,05 mmol; 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 60 min. Los solventes se eliminaron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,62 (sa, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 5,95 (sa, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

25

Compuesto intermedio 49: {4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorofenoxi}acetato de terc-butilo

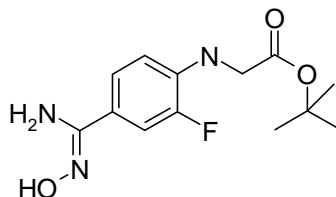


30 *Etapa 1: (4-ciano-2-fluorofenoxi)acetato de terc-butilo:*

35 Se disolvió 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (ABCR F03756F.AB, 2 g; 14,59 mmol; 1 eq.) en CH₃CN (120 ml). Se añadieron carbonato de cesio (5,70 g; 17,50 mmol; 1,20 eq.) y bromoacetato de metilo (2,26 ml; 15,32 mmol; 1,05 eq.) y la mezcla se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla sin procesar se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x) y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (3,58 g, 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,91-7,84 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 1,42 (s, 9H). HPLC (método A), tR 4,72 min (pureza: 97,6 %).

Etapa 2: {4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluoro fenoxi} acetato de terc-butilo:

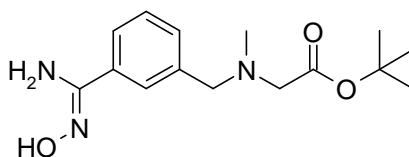
Se resuspendió (4-ciano-2-fluorofenoxi)acetato de terc-butilo (3,50 g; 13,93 mmol; 1 eq.) en EtOH (70 ml). Se añadió hidroxilamina (2,05 ml; 69,65 mmol; 5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,57 g; 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,61 (sa, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,09-7,03 (t, J= 8,84 Hz 1H), 5,81 (sa, 2H), 4,78 (s, 2H), 1,42 (s, 9 H). CL/EM (método B): 285,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,91 min (pureza: 94,3 %).

Compuesto intermedio 50: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorofenil}glicinato de terc-butilo10 *Etapa 1: N-(4-ciano-2-fluorofenil)glicinato de terc-butilo*

Se disolvió 4-amino-3-fluorobenzonitrilo (FLROCHEM, 500 mg; 3,67 mmol; 1 eq.) en CH₃CN (4 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,44 g; 4,41 mmol; 1,50 eq.) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió bromoacetato de metilo (504,76 µl; 3,42 mmol; 0,93 eq.) y la mezcla se agitó en el microondas a 150 °C durante 15 min. Como la reacción no se había completado, esta se reactivó durante 15 min a 150 °C. Se obtuvo una mezcla de material de partida, producto deseado y producto de adición doble (48 %, 33 % y 14 %, respectivamente). Esta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc 95:5 a 50:50), obteniendo el producto del título. HPLC (método A), tR 4,33 min (pureza: 72,2 %).

Etapa 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorofenil}glicinato de terc-butilo

Se disolvió N-(4-ciano-2-fluorofenil)glicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 (290 mg; 1,16 mmol; 1 eq.) en MeOH (1 ml) y se añadió hidroxilamina (0,34 ml; 5,79 mmol; 5 eq.). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron, obteniéndose el producto del título como un sólido blanquecino, que se utilizó sin purificación adicional (302 mg; 92 %). HPLC (método A), tR 2,23 min (pureza: 74,2 %).

Compuesto intermedio 51: [(3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo25 *Etapa 1: [(3-cianobencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo*

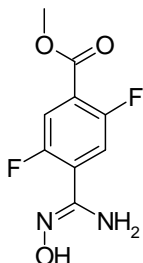
A una solución en agitación de clorhidrato de éster terc-butílico de sarcosina (8,1 g; 44,9 mmol) y trietilamina (17 ml; 122,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) bajo atmósfera de N₂, se añadió por partes 3-(bromometil)benzonitrilo (8 g; 40,8 mmol) durante un periodo de 10 min a 0 °C. Después de estar en agitación a TA durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color verde pálido (9 g; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,71-7,72 (2H, m), 7,63-7,65 (1H, m), 7,53-7,55 (1H, m), 3,66 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,22 (3H, s), 1,41 (9H, s).

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

A una solución de [(3-cianobencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo (9 g; 34,6 mmol) en etanol (60 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió hidroxilamina (6 g; 178,8 mmol) en una porción. Tras permanecer en agitación a TA durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un aceite incoloro. Se trituró en éter diisopropílico, lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco que se filtró y se secó al vacío (8,5 g; 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,57 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,52-7,53 (1H, m), 7,29-7,31

(2H, m), 5,75 (2H, s), 3,61 (2H, s), 3,15 (2H, s), 2,23 (3H, s), 1,41 (9H, s). CL/EM (método A): 294,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 3,31 min (pureza: 97,5 %).

Compuesto intermedio 52: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2,5-difluorobenzoato de metilo



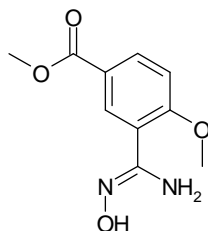
5 *Etapla 1: 4-ciano-2,5-difluorobenzoato de metilo*

Se disolvieron 2,4,5-trifluorobenzoato de metilo (DSL Chemicals; 950,61 mg; 5 mmol; 1 eq.), cianuro sódico (306,30 mg; 6,25 mmol; 1,25 eq.) y bromuro de tetrabutilamonio (2014,82 mg; 6,25 mmol; 1,25 eq.) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante toda la noche. Como la reacción no se había completado, se añadió cianuro sódico (306,30 mg; 6,25 mmol; 1,25 eq.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h más. La solución de color rosa oscuro resultante se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, lo que produjo un aceite de color rojo oscuro pegajoso, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 100 g, EtOAc/c-hex 1:9 hasta 1:1), lo que permitió obtener el producto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,77 (dd, J = 5,45, 8,41 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 4,99, 8,88 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H). CL/EM (método A): 463,2 (M-H)⁻; 465,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,63 min (pureza: 99,9 %).

15 *Etapla 2: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2,5-difluorobenzoato de metilo*

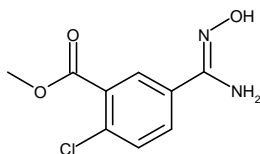
Se disolvió 4-ciano-2,5-difluorobenzoato de metilo (265 mg; 1,34 mmol; 1 eq.) en MeOH. Se añadió hidroxilamina (0,40 ml; 6,72 mmol; 5 eq.) y la mezcla se agitó a TA. Después de una noche, se completó la reacción y los solventes se evaporaron, lo que permitió obtener el producto del título como un sólido de color blanco (304 mg; 98 %). CL/EM (método A): 229,0 (M-H)⁻; 231,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,08 min (pureza: 98,7 %)

20 Compuesto intermedio 53: 3-[amino(hidroxiimino)metil]-4-clorobenzoato de metilo



Una solución de 3-ciano-4-metoxibenzoato de metilo (518 mg; 2,71 mmol), hidroxilamina (810 µl, 50 % en agua; 13,55 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó durante 18 h a 60 °C tras cuyo tiempo los solventes se eliminaron al vacío, el residuo sólido se trituró con agua filtrada y se secó al vacío durante la noche para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (600 mg, cuant. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,48 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 5,70 (sa, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). CL/EM (método B): 225,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 54: 5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo



Etapa 1: 5-bromo-2-clorobenzoato de metilo:

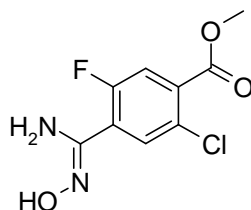
El ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (E-Merck 8.14989.0101, 20 g; 84,94 mmol; 1 eq.) se resuspendió en MeOH (400 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió SOCl₂ (18,49 ml; 254,82 mmol; 3 eq.) gota a gota (la adición duró 30 min y la TI se incrementó hasta 9 °C). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla sin procesar se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (20,15 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,98-7,97 (d, J= 2,40 Hz, 1H), 7,80-7,67 (dd, J= 8,74 Hz, 2,40 Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, J= 8,23 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,15 min (pureza: 99,9 %).

Etapa 2: 2-cloro-5-cianobenzoato de metilo:

Se pusieron 5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (2 g; 8,02 mmol; 1 eq.), cianuro de cinc (564,79 mg; 4,81 mmol; 0,60 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (58,73 mg; 0,06 mmol; 0,01 eq.), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (71,11 mg; 0,13 mmol; 0,02 eq.), cinc (20,97 mg; 0,32 mmol; 0,04 eq.) y acetato de cinc (58,83 mg; 0,32 mmol; 0,04 eq.) en DMF seco (20 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y, a continuación, se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un sólido de color marrón que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con cHex-EtOAc 8:2, lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Este se lavó con EtOH y se secó al vacío obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,55 g; 98 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,29 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 3,89 (s, 3H). CL/EM (método B): 197,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,70 min (pureza: 83,7 %)

Etapa 3: 5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobenzoato de metilo:

Se resuspendió 2-cloro-5-cianobenzoato de metilo (1,55 g; 7,92 mmol; 1 eq.) en EtOH (31 ml). Se añadió hidroxilamina (1,17 ml; 39,62 mmol; 5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (1,65 g; 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,92 (sa, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 6,04 (sa, 2H), 3,95 (s, 3H). CL/EM (método B): 229,0 (M+H)⁺; 227,0 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 55: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-cloro-5-benzoato de metilo*Etapa 1: 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoato de metilo:*

El ácido 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoico (Apollo PC9723, 5 g; 19,73 mmol; 1 eq.) se disolvió en MeOH (100 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió SOCl₂ (4,29 ml; 59,18 mmol; 3 eq.) gota a gota (la adición duró 15 min y la TI se incrementó hasta 9 °C). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla sin procesar se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,04 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,10-8,08 (d, J= 6,30 Hz, 1H), 7,86-7,83 (d, J= 8,82 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,32 min (pureza: 99,7 %).

Etapa 2: 2-cloro-4-ciano-5-fluorobenzoato de metilo

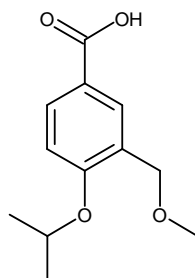
Se pusieron 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoato de metilo (1,80 g; 6,73 mmol; 1 eq.), cianuro de cinc (474,13 mg; 4,04 mmol; 0,60 eq.), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (49,30 mg; 0,05 mmol; 0,01 eq.), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (59,69 mg; 0,11 mmol; 0,02 eq.), cinc (17,60 mg; 0,27 mmol; 0,04 eq.) y acetato de cinc (49,39 mg; 0,27 mmol; 0,04 eq.) en DMF seco (18 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y, a continuación, se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un sólido de color marrón. Se purificó mediante lavado con EtOH, lo que permitió obtener el compuesto del título

como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,37-8,35 (d, J= 5,86 Hz, 1H), 8-7,97 (d, J= 9,18 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Etapa 3: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-cloro-5-fluorobenzoato de metilo

5 Se resuspendió 2-cloro-4-cinano-5-fluorobenzoato de metilo (1,65 g; 7,72 mmol; 1 eq.) en EtOH (33 ml). Se añadió hidroxilamina (1,14 ml; 38,62 mmol; 5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 horas. La suspensión obtenida se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,98 (sa, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 6 (sa, 2H), 3,87 (s, 3H). CL/EM (método B): 247,0 (M+H)⁺; 245,1 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 1,80 min (pureza: 90,4 %).

Compuesto intermedio 56: ácido 4-isopropoxi-3-(metoxi metil) benzoico



10

Etapa 1: 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo:

15 Se resuspendió ácido 3-formil-4-hidroxibenzoico (Aldrich 633488, 20 g; 120,39 mmol; 1 eq.) se resuspendió en MeOH (400 ml). La solución se enfrió hasta 0°. Se añadió SOCl₂ (26,20 ml; 361,16 mmol; 3 eq.) gota a gota (la adición duró 60 min y la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta 7,6 °C). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla sin procesar se disolvió en EtOAc (500 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (300 ml), HCl 1 N (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (19,86 g; 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,25-8,24 (d, J= 2,33 Hz, 1H), 8,08-8,03 (dd, J= 8,79 Hz, 2,33 Hz, 1H), 7,12-7,09 (d, J= 8,75 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). CL/EM (método B): 179,1 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,04 min (pureza: 91,6 %).

20

Etapa 2: 4-hidroxi-3-(hidroximetil)benzoato de metilo:

25 A una solución de 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (19,80 g; 109,90 mmol; 1 eq.) en MeOH (396 ml) se añadió NaBH₄ a 0 °C (6,24 g; 164,85 mmol; 1,50 eq.) en varias porciones (porciones de más de 20 min). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se resuspendió en EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 x 200 ml), agua (200 ml) y, a continuación, salmuera (200 ml). La capa acuosa contenía una gran cantidad del compuesto deseado, de modo que se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc (4 x 600 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (10,52 g; 52 %). CL/EM (método B): 181,1 (M-H)⁻.

30 *Etapa 3: 4-hidroxi-3-(metoximetil)benzoato de metilo:*

35 A MeOH (100 ml) se añadió 4-hidroxi-3-(hidroximetil)benzoato de metilo (10 g; 54,89 mmol; 1 eq.) y PTSA (1,89 g; 10,98 mmol; 0,20 eq.). La suspensión resultante se calentó a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color amarillo. Se disolvió en EtOAc (400 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja (9,59 g; 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,48 (sa, 1H), 7,87-7,86 (d, J= 2,11 Hz, 1H), 7,76-7,28 (dd, J= 8,44 Hz, 2,31 Hz, 1H), 6,91-6,88 (d, J= 8,48 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). CL/EM (método B): 195,2 (M-H)⁻.

Etapa 4: 4-isopropoxi-3-(metoximetil)benzoato de metilo:

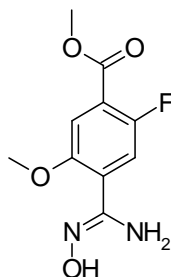
40 Se resuspendió 4-hidroxi-3-(metoximetil)benzoato de metilo (9,50 g; 48,42 mmol; 1 eq.) en DMF (142,50 ml). A continuación, se añadieron K₂CO₃ (26,77 g; 193,68 mmol; 4 eq.) y 2-bromopropano (18,18 ml; 193,68 mmol; 4 eq.) a la mezcla de reacción. Se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó

con EtOAc. Se lavó con agua (3 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (11,35 g; 98 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,95-7,84 (m, 2H), 7,13-7,11 (d, J= 8,63 Hz, 1H), 4,81-4,69 (sept, J= 6,07 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,31-1,29 (d, J= 6,01 Hz, 6H). CL/EM (método B): 239,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,25 min (pureza: 95,8 %).

5 *Etapa 5: ácido 4-isopropoxi-3-(metoximetil)benzoico:*

Una solución de 4-isopropoxi-3-(metoximetil)benzoato de metilo (11,30 g; 47,42 mmol; 1 eq.) en EtOH (339 ml) a TA se trató con NaOH (47,42 ml; 5 M; 237,11 mmol; 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color amarillo. Se recogió en agua y la fase acuosa se lavó con EtOAc y, a continuación, se acidificó con HCl cc hasta pH 2. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (9,71 g; 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,39 (sa, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,11-7,07 (d, J= 8,75 Hz, 1H), 4,79-4,67 (sept, J= 5,92 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,31-1,28 (d, J= 6,06 Hz, 6H). CL/EM (método B): 223,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,71 min (pureza: 92,8 %).

15 Compuesto intermedio 57: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo



Etapa 1: 2-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo

Se disolvió 2,5-difluoro-4-nitrobenzoato de metilo (Apollo, 500 mg; 2,30 mmol; 1 eq.) en MeOH (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (2,30 ml; 1 M; 2,30 mmol; 1 eq.) como solución en THF. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Los solventes se evaporaron y la mezcla sin procesar se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc 90:10) para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60-7,52 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H). HPLC (método A), tR 3,88 min (pureza: 88,6 %).

25 *Etapa 2: 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo*

Se disolvió 2-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (549 mg; 1,13 mmol; 1 eq.) en MeOH (50 ml). La solución resultante se inyectó en un reactor de hidrogenación de flujo (H-Cube), adaptado con un cartucho Pd/C (44 mm), un caudal de 1 ml/min, a una temperatura de 60 °C y la opción H₂ completa activada. Los solventes se evaporaron, obteniéndose el producto del título como un sólido blanquecino (220 mg; 97 %). CL/EM (método B): 200,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3 min (pureza: 91,9 %).

Etapa 3: ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoico

Se disolvió 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (100 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) en MeOH (2 ml). Se añadió NaOH (0,50 ml; 5 M; 2,51 mmol; 5 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante toda la noche. Los solventes se evaporaron. Se añadió EtOAc y la solución resultante se lavó con NH₄Cl sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron para obtener el compuesto del título (92 mg; 99 %). HPLC (método A), tR 1,92 min (pureza: 96,4 %).

Etapa 4: ácido 4-ciano-2-fluoro-5-metoxibenzoico

Se añadió una solución de nitrito de sodio (29,51 mg; 0,43 mmol; 1,10 eq.) en agua (1 ml) gota a gota a una mezcla en agitación de ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoico (72 mg; 0,39 mmol; 1 eq.), ácido clorhídrico (388,86 µl; 1 M; 0,39 mmol; 1 eq.) y agua (1,5 ml) a 0-5 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h y se añadió la solución de sal de diazonio resultante en porciones a una solución de CuCN recién preparada a 50°C.

Se preparó una solución de CuCN con cianuro de cobre (I) (43,54 mg; 0,49 mmol; 1,25 eq.) disuelta en una solución de cianuro de potasio (63,30 mg; 0,97 mmol; 2,50 eq.) en agua (500 ul). Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La solución de color rojo oscuro se diluyó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, obteniéndose (75 mg; 99 %).
 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,9 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 3,96 (s, 3H). CL/EM (método B): 193,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 2,40 min (pureza: 99,2 %).

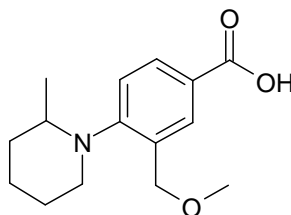
Etapa 5: 4-ciano-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo

Se disolvió ácido 4-ciano-2-fluoro-5-metoxibenzoico (75 mg; 0,38 mmol; 1 eq.) en MeOH (1 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió SOCl₂ (0,11 ml; 1,54 mmol; 4 eq.) gota a gota. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Cuando la reacción se hubo completado, se evaporaron los solventes. La mezcla sin procesar se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, obteniéndose el producto del título como un sólido de color naranja (64 mg; 80 %).
 10 HPLC (método A), tR 3,68 min (pureza: 94,5 %).

Etapa 6: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo

Se disolvió 4-ciano-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (64 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) en MeOH. Se añadió hidroxilamina (90,23 µl; 1,53 mmol; 5 eq.) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Como la reacción no se había completado, se calentó a 50 °C durante un día más. Los solventes se evaporaron a continuación, obteniéndose el producto del título como un sólido de color naranja, que se utilizó sin purificación adicional (74 mg; 100 %). CL/EM (método B): 243,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,24 min (pureza: 80,3 %).

20 Compuesto intermedio 58: ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico



Etapa 1: 5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzaldehído

A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (13,20 g; 65,02 mmol) en DMSO (160 ml) y agua (40 ml) se añadieron 2-metilpiperidina (15,35 ml; 130,04 mmol) y carbonato sódico anhidro (13,78 g; 130,04 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 h, tras lo cual se dejó enfriar hasta TA. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O (1 l) y Et₂O (2 x 750 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml; pH 5-6 ajustado con HCl), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo parduzco (16,3 g; 89 %). CL/EM (método B): 282,1 (M+H)⁺. HPLC (método A): tR 2,20 min (pureza: 93,7 %).

Etapa 2: [5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanol

35 A una solución de 5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzaldehído (16,30 g; 57,76 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió borohidruro de sodio (2,19 g; 57,76 mmol) a 5°C en porciones y se agitó durante 30 min. Después de este momento, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (300 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa de NH₄Cl (150 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (15,9 g; 97 %). CL/EM (método A): 285,6 (M+H)⁺. HPLC (método A): tR 2,13 min (pureza: 94,9 %).

Etapa 3: 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpiperidina

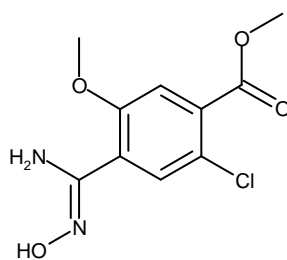
45 A una solución de solución de [5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanol (7,9 g; 27,8 mmol) y n-etildiisopropilamina (10,40 ml; 61,15 mmol) en DCM anhidro (150 ml) enfriado hasta 0 °C, se lavó con cloruro de metanosulfonilo (2,36 ml; 30,57 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 ml) y se calentó a 50 °C durante 3 h tras las cuales los solventes se eliminaron al vacío para obtener un aceite de color marrón. El residuo se recogió con Et₂O (450 ml), se lavó con agua (150 ml, pH 8 ajustado con NaOH acuoso), solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se

filtraron y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo parduzco (12,97 g; 92 %). CL/EM (método B): 298,1 (M+H)⁺.

Etapa 4: ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

5 Se añadió a Et₂O anhidro (130 ml) a -78 °C terc-butil-litio (63,79 ml; 1,50 M; 95,68 mmol) (solución en pentano) que fue seguido por la adición lenta de una solución de 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpiperidina (12,97 g; 43,49 mmol) en Et₂O anhidro (20 ml). Después de 40 min, la mezcla de reacción se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado y se agitó durante 30 min, tras lo cual se diluyó con Et₂O/EtOAc (1:1; 800 ml) y agua (200 ml; pH 4-5). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo que se trituró en iPr₂O (~20 ml) y pentano (~20 ml), se filtró y se lavó con pentano para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. CL/EM (método B): 264,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 59: 4-[amino(hidroxil imino)metil]-2-cloro-5-metoxibenzoato de metilo



Etapa 1: 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoato de metilo

15 El ácido 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoico (Apollo PC9723, 5 g; 19,73 mmol; 1 eq.) se disolvió en MeOH (100 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió SOCl₂ (4,29 ml; 59,18 mmol; 3 eq.) gota a gota (la adición duró 15 min y la TI se incrementó hasta 9 °C). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla sin procesar se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,26 g; 99 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,10-8,08 (d, J= 6,28 Hz, 1H), 7,86-7,83 (d, J= 8,63 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,32 min (pureza: 99,6 %).

Etapa 2: 2-cloro-4-ciano-5-fluorobenzoato de metilo

25 Se pusieron 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoato de metilo (2,10 g; 7,85 mmol; 1 eq.), cianuro de cinc (553,15 mg; 4,71 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (57,52 mg; 0,06 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (69,64 mg; 0,13 mmol; 0,02 eq.), cinc (20,54 mg; 0,31 mmol; 0,04 eq.) y acetato de cinc (57,62 mg; 0,31 mmol; 0,04 eq.) se colocaron en DMF seco (21 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y, a continuación, se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró sobre un relleno de celite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. Se purificó mediante lavado con EtOH lo que permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color beis que se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,36-8,35 (m, 1H), 8-7,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,02 min (pureza: 92,5 %).

Etapa 3: ácido 2-cloro-4-ciano-5-metoxibenzoico:

35 Una mezcla de 2-cloro-4-ciano-5-fluorobenzoato de metilo (840 mg; 3,93 mmol; 1 eq.) y K₂CO₃ (2717,55 mg; 19,66 mmol; 5 eq.) en MeOH (16,80 ml) se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se lavó con EtOAc y, después, la fase acuosa se acidificó con HCl cc y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo que se utilizó sin adicional (0,63 g; 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 14,05 (sa, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,96 (s, 3H). HPLC (método A), tR 3,11 min (pureza 88,5 %).

40 *Etapa 4: 2-cloro-4-ciano-5-metoxibenzoato de metilo:*

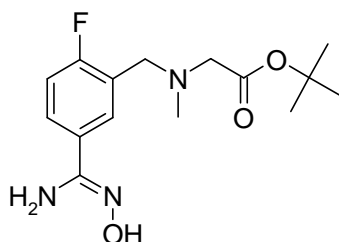
Se disolvió ácido 2-cloro-4-ciano-5-metoxibenzoico (600 mg; 2,84 mmol; 1 eq.) en MeOH (12 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió SOCl₂ (0,62 ml; 8,51 mmol; 3 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA

durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, después con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,58 g; 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,09 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,08 min (pureza: 94,3 %).

5 *Etapa 5: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-cloro-5-metoxi benzoato de metilo:*

Se resuspendió 2-cloro-4-ciano-5-metoxibenzoato de metilo (580 mg; 2,57 mmol; 1 eq.) en EtOH (11,60 ml). Se añadió hidroxilamina (0,38 ml; 12,85 mmol; 5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,65 g; 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,67 (sa, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,77 (sa, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). CL/EM (método B): 259,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,91 min (pureza: 95,9 %).

Compuesto intermedio 60: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



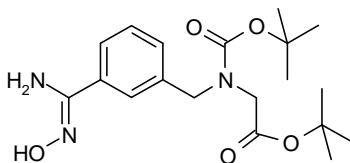
Etapa 1: N-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

Una mezcla de 5-ciano-2-fluorobencilbromuro (CARBOCORE; CO-0137; 1,50 g; 7,01 mmol; 1 eq.), clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina (BACHEM; F-1135; 1527,73 mg; 8,41 mmol; 1,20 eq.) y carbonato de potasio (2,91 g; 21,02 mmol; 3 eq.) en CH₃CN (25 ml) se agitó a 60 °C durante 6 horas y después a TA durante una noche. El acetonitrilo se evaporó al vacío y la mezcla resultante se diluyó en agua. La extracción con EtOAc, el lavado con una solución sat. de NaCl, el secado sobre sulfato de magnesio y la concentración al vacío proporcionaron el compuesto del título como un aceite de color ligeramente amarillo (1,9 g, 97 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,86 (dd, J = 6,5; 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -108,3. CG/EM: 278. CL/EM (método B): 279,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,25 min (pureza: 91,4 %).

Etapa 2: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

Se añadió hidroxilamina (50 % en agua) (539,42 µl; 8,98 mmol; 5 eq.) a una solución de N-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo, obtenido en la etapa 1 (500 mg; 1,80 mmol; 1 eq.) en EtOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo oleoso resultante se liofilizó para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (602 mg; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,61 (sa, 1H), 7,73 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CL/EM (método B): 310,1 (M-H)⁻; 312,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 61: éster terc-butílico del ácido {terc-butoxicarbonil-[3-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-amino}-acético



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

A una solución en agitación del éster terc-butílico de glicina (5 g; 0,038 mol) en tolueno (100 ml) se añadió 3-cianobenzaldehído (5 g; 0,0381 mol) bajo atmósfera de N₂ y se calentó a reflujo a 140 °C durante 2 h. Tras la evaporación completa del tolueno, la masa de reacción se enfrió a TA y se disolvió en metanol seco. Se añadió borohidruro sódico (2,17 g; 0,0571 mol) en porciones a 0 °C. Después de 12 h, la masa de reacción se evaporó al vacío, se lavó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a

presión reducida para obtener en compuesto del título como un líquido de color amarillo (8,1 g; 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,71-7,72 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 5,40-5,41 (m, 1H), 4,53-4,54 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

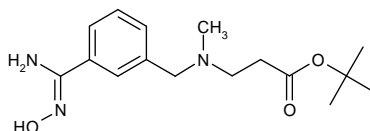
Etapa 2: éster del ácido {terc-butoxicarbonil-[3-cianobencil]-amino}-acético de terc-butilo

5 A una solución en agitación de [(3-cianobencil)amino]acetato de *terc*-butilo (8,1 g; 0,0329 mol) en THF seco (100 ml), se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (15,79 ml; 0,0724 mol) y N,N-dimetilaminopiridina (0,1 g; 0,082 mol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 50 °C durante un periodo de 12 horas. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida. El producto sin procesar obtenido se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice neutro (n.º malla 60-120) y éter de petróleo/EtOAc como eluyentes para obtener el
10 compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,71-7,73 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 4,40-4,42 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,35-1,37 (m, 18H).

Etapa 3: éster terc-butílico del ácido {terc-butoxicarbonil-[3-(N-hidroxicarbamimidoil)-bencil]-amino}-acético

15 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {terc-butoxicarbonil-[3-cianobencil]-amino}-acético (3,5 g; 0,010 mol) en etanol (100 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió hidroxilamina (1,66 ml; 0,0505 mol) en una porción. Tras permanecer en agitación a TA durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido viscoso de color amarillo pálido (3,8 g; 99 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,59 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,37-4,39 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,35-1,37 (s, 18H). CL/EM (método A): 380,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 5,91 min (pureza: 90,3 %).

Compuesto intermedio 62: 3-[[3-amino(hidroxiimino)metil]bencil](metil)amino]propanoato de terc-butilo



20

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

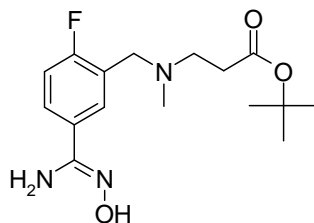
25 A una solución en agitación de metilamina (40 % en agua) (200 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (10 g; 0,051 mol) lentamente en pequeñas porciones durante un periodo de 10 min a 0 °C. Después de estar en agitación a TA durante 3 horas, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (6,1 g; 82 %): RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,74 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Etapa 2: 3-[(3-cianobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo

30 A una solución en agitación de 3-[(metilamino)metil]benzonitrilo (6,1 g; 0,0417 mol) y bicarbonato sódico (7 g; 0,0834 mol) en acetonitrilo (70 ml) bajo atmósfera de N₂, se añadió 3-bromo-propanoato de *terc*-butilo (7 ml; 0,0417 mol) gota a gota. Tras permanecer en agitación a TA durante 12 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto sin procesar obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (éter de petróleo/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo
35 pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,69-7,70 (s, 2H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,56-2,59 (m, 2H), 2,34-2,38 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 3: 3-[[3-amino(hidroxiimino)metil]bencil](metil)amino]propanoato de terc-butilo

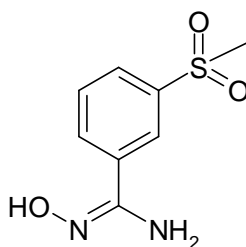
40 A una solución de 3-[(3-cianobencil)(metil)amino]propanoato de *terc*-butilo (4,5 g; 0,0164 mol) en etanol (60 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió hidroxilamina (2,5 ml; 0,082 mol) en una porción. Tras permanecer en agitación a TA durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido gomoso de color blanco (4,5 g, 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,55-2,59 (m, 2H), 2,34-2,38 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,37(s, 9H). CL/EM (método A): 308,2 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 5,18 min (pureza: 96,5 %).

Compuesto intermedio 63: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo*Etapa 1: N-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo*

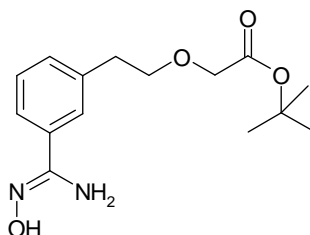
- 5 Se agitó una mezcla de 5-ciano-2-fluorobencilbromuro (CARBOCORE; CO-0137; 1,50 g; 7,01 mmol; 1 eq.), N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,34 g; 8,41 mmol; 1,20 eq.) (preparado como describen Howard N. I. y col. en Bioorg. Med. Chem. 11 (2003), 3083-3099) y carbonato de potasio (1,94 g; 14,02 mmol; 2 eq.) en CH₃CN (25 ml) a 60 °C durante 6 horas y a continuación a TA durante 16 horas. El acetonitrilo se evaporó al vacío y la mezcla resultante se diluyó en agua. La extracción con EtOAc, el lavado con una solución sat. de NaCl, el secado sobre sulfato de sodio
- 10 y la concentración al vacío proporcionaron el compuesto del título como un aceite de color ligeramente amarillo (1,9 g; 92 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,79 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). CL/EM (método B): 293,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,44 min (pureza: 86,4 %).

Etapa 2: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

- 15 Se añadió hidroxilamina (50 % en agua) (513,54 µl; 8,55 mmol; 5 eq.) a una solución de N-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo, obtenido en la etapa 1 (500 mg; 1,71 mmol; 1 eq.) en EtOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo oleoso resultante se liofilizó para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (560 mg; cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,74 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,03 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,44
- 20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). CL/EM (método B): 326,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,18 min (pureza: 86,2 %).

Compuesto intermedio 64: N'-hidroxi-3-(metilsulfonil)benzenocarboximidamida

- 25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 1, pero partiendo de 3-metilsulfonilbenzonitrilo (3,03 g; 16,72 mmol) para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (2,69 g; 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (t, J = 1,68 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 1,44, 7,93 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 1,49, 7,80 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,84 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

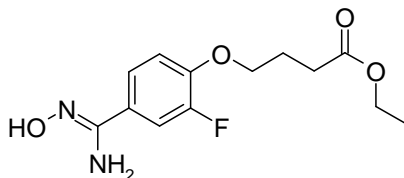
Compuesto intermedio 65: (2-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etoxi)acetato de terc-butilo

Etapa 1: [2-(3-cianofenil)etoxi]acetato de terc-butilo:

A una solución de 3-(2-hidroxi-etil)-benzonitrilo (1 g; 6,79 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (230,70 mg; 0,68 mmol; 0,10 eq.) y NaOH (20 ml; 5 M; 10 mmol) seguido de la adición de bromoacetato de terc-butilo (2 ml; 13,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA con agitación vigorosa durante 9 h. Después de ese tiempo, se eliminó la fase acuosa y la fase orgánica se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo (1,42 g; 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,74-7,73 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 262,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: (2-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}etoxi)acetato de terc-butilo:

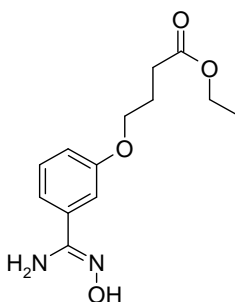
Se disolvió [2-(3-cianofenil)etoxi]acetato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 (1,42 g; 5,43 mmol) en EtOH (28,40 ml) al cual se añadió hidroxilamina (401,26 µl; 50 %, 27,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h tras lo cual se eliminaron los solventes al vacío, se solubilizaron en una mezcla de agua/ACN (1:1) y se liofilizaron para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro pegajoso (1,32 g; 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,56 (sa, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 5,76 (sa, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,67 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,5 Hz, 2H). CL/EM (método B): 295,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 66: 4-{4-[amino (hidroxiimino)metil]-2-fluorofenoxi}butanoato de etilo*Etapa 1: 4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)butanoato de etilo:*

Se disolvió 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (ABCR F03756F.AB, 2 g; 14,59 mmol; 1 eq.) en DMF (40 ml). A continuación, se añadieron a la reacción 4-bromobutirato de etilo (4,27 g; 21,88 mmol; 1,50 eq.) y carbonato de potasio (3,02 g; 21,88 mmol; 1,50 eq.) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (3,56 g; 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,86-7,83 (d, J= 11,43 Hz, 1H), 7,68-7,66 (d, J= 8,73 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 4,20-4,03 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,19-1,15 (t, J= 6,62 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,47 min (pureza: 98,8 %).

Etapa 2: 4-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorofenoxi} butanoato de etilo:

Se disolvió 4-(4-ciano-2-fluorofenoxi)butanoato de etilo (3,50 g; 13,93 mmol; 1 eq.) en EtOH (70 ml). Se añadió hidroxilamina (2,05 ml; 69,65 mmol; 5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,82 g; 96 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,59 (sa, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 5,80 (sa, 2H), 4,11-4,02 (m, 4H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,03-1,94 (quint., J= 6,97 Hz, 2H), 1,20-1,15 (t, J= 7,11 Hz, 3 H). CL/EM (método B): 285,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,67 min (pureza: 99,1 %).

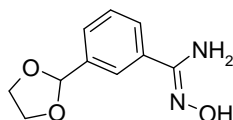
Compuesto intermedio 67: 4-{3-[amino(hidroxi imino)metil]fenoxi}butanoato de etilo

Etapa 1: 4-(3-cianofenoxi)butanoato de etilo:

Se disolvió 3-cianofenol (2000 mg; 16,79 mmol; 1 eq.) en DMF (40 ml). A continuación, se añadieron 4-bromobutirato de etilo (3602,35 mg; 18,47 mmol; 1,10 eq.) y K₂CO₃ (3480,55 mg; 25,18 mmol; 1,50 eq.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (3x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (3,92 g; 96 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,51-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 4H), 2,48-2,43 (t, J= 7,37 Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,20-1,15 (t, J= 7,10 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,49 min (pureza: 97,9 %).

Etapa 2: 4-{3-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}butanoato de etilo

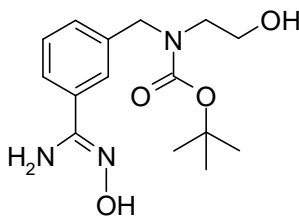
Se resuspendió 4-(3-cianofenoxi)butanoato de etilo (3,79 g; 16,25 mmol; 1 eq.) en EtOH (75,80 ml). Se añadió hidroxilamina (2,40 ml; 81,24 mmol; 5 eq.) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,29 g; 99 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,61 (sa, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,79 (sa, 2H), 4,11-3,98 (m, 4H), 2,48-2,44 (t, J= 7,15 Hz, 2 H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,20-1,15 (t, J= 7,03 Hz, 3H). CL/EM (método A): 266,8 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,62 min (pureza: 98,8 %).

Compuesto intermedio 68: 3-(1,3-dioxolan-2-il)-N'-hidroxibencenocarboximidamida*Etapa 1: 3-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo*

A una solución de 3-formil-benzonitrilo (2 g; 15,25 mmol; 1 eq) en tolueno seco (30 ml) se añadió ácido paratoluenosulfónico (262 mg; 1,5 mmol; 0,1 eq) y etilenglicol (12,8 ml; 228 mmol; 15 eq) y la mezcla se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark durante toda la noche. El tolueno se concentró y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/cHex) para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (2000 mg, 74 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,78 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,48 (t, J=7,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,08 (m, 4H). HPLC (método A), tR: 2,45 min (pureza: 92,1 %).

Etapa 2: 3-(1,3-dioxolan-2-il)-N-hidroxibencenocarboximidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 47 pero partiendo de 3-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo obtenido en la etapa 1 (2000 mg; 11,42 mmol) (TA durante 16 h). Se obtuvo el compuesto del título como un aceite (2300 mg; 97 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,65 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,15-3,90 (m, 4H), 1,77 (s, 1H), 1,13 (s, 1H). CL/EM (método B): 209,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 69: ({3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}(2-hidroxi)etil)carbamato de terc-butilo*Etapa 1: 3-[[2-(hidroxi)etil]amino]metil]benzonitrilo*

A una solución de etanolamina (2,32 g; 0,0381 mol) en tolueno (100 ml) se añadió 3-cianobenzaldehído (5 g; 0,0381 mol) bajo atmósfera de N₂ y se calentó a reflujo a 140 °C. Tras finalizar la eliminación del tolueno por destilación, la masa de la reacción se enfrió hasta TA y se disolvió en metanol seco (100 ml). A esta solución se añadió en porciones borohidruro sódico (2,17 g; 0,0571 mol) a 0 °C. La masa de reacción se evaporó bajo presión, se lavó con agua (100 ml), se extrajo en DCM (100 ml), se secó usando sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El

producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y cloroformo/metanol como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 1H), 4,45-4,48 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 2,51-2,54 (m, 2H).

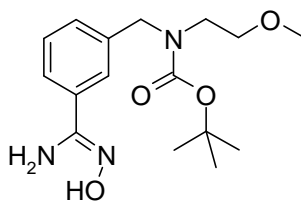
Etapa 2: 3-cianobencil(2-hidroxietyl)carbamato de terc-butilo

- 5 A una solución en agitación de 3-[(2-hidroxietyl)amino]metil]benzonitrilo (4 g; 0,0227 mol) en THF seco (100 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5,44 ml; 0,0249 mol) y se calentó a reflujo a 70 °C durante un periodo de 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (6 g, 96 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,71-7,73 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54-7,55 (d, 2H), 4,68 (sa, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,27-3,30 (m, 2H), 1,41-1,45 (d, 9H).

10 *Etapa 3: 3-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]bencil(2-hidroxietyl)carbamato de terc-butilo*

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 1, pero partiendo de 3-cianobencil(2-hidroxietyl)carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 2 (6 g; 0,0217 mol) (TA durante 12 h). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice y cloroformo/metanol como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,60 (s, 1H), 7,52-7,53 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,65-4,68 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 1,33-1,41 (m, 9H). CL/EM (método A): 310,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 4,57 min (pureza: 94,1 %).

Compuesto intermedio 70: ({3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}(2-metoxietyl)carbamato de terc-butilo



20 *Etapa 1: 3-[(2-metoxietyl)amino]metil]benzonitrilo*

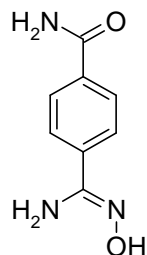
- 25 A una solución en agitación de 2-metoxietylamina (5,73 ml; 0,0612 mol) y trimetilamina (4,05 ml; 0,0306 mol) en DCM seco (100 ml) se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (6 g; 0,0306 mol) en porciones durante un periodo de 10 min a 0 °C. Tras permanecer en agitación a TA durante 5 h, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó usando sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (5 g, 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,59-2,61 (m, 2H).

Etapa 2: 3-cianobencil(2-metoxietyl)carbamato de terc-butilo

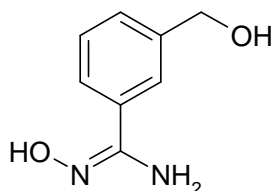
- 30 A una solución en agitación de 3-[(2-metoxietyl)amino]metil]benzonitrilo (5,8 g; 0,0304 mol) en THF seco (100 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,62 ml; 0,0335 mol) y se calentó a reflujo a 70 °C durante un periodo de 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida para obtener el compuesto del título (7,4 g; 84 %) como un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,71-7,72 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54-7,55 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,29-3,38 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 1,27-1,37 (d, 9H).

Etapa 3: 3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil(2-metoxietyl)carbamato de terc-butilo

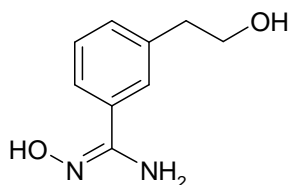
- 35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 47, pero partiendo de 3-cianobencil(2-metoxietyl)carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 2 (7,4 g; 0,0254 mol) (TA durante 12 h). El compuesto del título se obtuvo como un líquido gomoso de color amarillo pálido (7,1 g; 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,59 (s, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,37-3,40 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 5H), 1,32-1,41 (m, 9H). CL/EM (método A): 324,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 5,23 min (pureza: 96,2 %).
- 40

Compuesto intermedio 71: 4-[amino(hidroxiimino)metil]benzamida

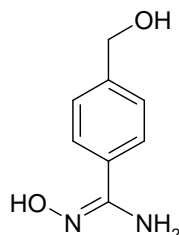
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del compuesto intermedio 1 pero partiendo de 4-cianobenzamida (396,1 mg; 2,71 mmol) (60 °C durante 24 h). Los solventes se eliminaron al vacío, el residuo sólido se trituroó en agua, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (460 mg; 94 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,78 (sa, 1H), 7,98 (sa, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,38 (sa, 1H), 5,88 (sa, 2H).

Compuesto intermedio 72: N'-hidroxi-3-(hidroximetil)benzenocarboximidamida

10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 47 pero partiendo de alcohol 3-cianobencílico (360,8 mg; 2,71 mmol). Se obtuvo como un polvo de color blanco (419 mg; 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 5,75 (sa, 2H), 5,20 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

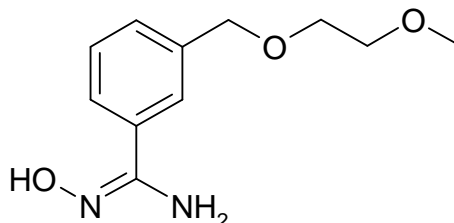
Compuesto intermedio 73: N'-hidroxi-3-(2-hidroxietil)benzenocarboximidamida

15
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 47 pero partiendo de 3-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo (2 g; 13,59 mmol). La liofilización de la mezcla de reacción proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 5,75 (sa, 2H), 4,64 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 2,71 (t, J = 7,1 Hz, 2H). CL/EM (método B): 181,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 74: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)benzenocarboximidamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 47 pero partiendo de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (500,00 mg; 3,76 mmol). Se aisló como un aceite incoloro que cristalizó tras dejarlo reposar (649 mg; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,76 (sa, 2H), 5,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,7 Hz, 2H). CL/EM (método B): 167,0 (M+H)⁺

Compuesto intermedio 75: N'-hidroxi-3-[(2-metoxietoxi)metil]bencenocarboximidamida



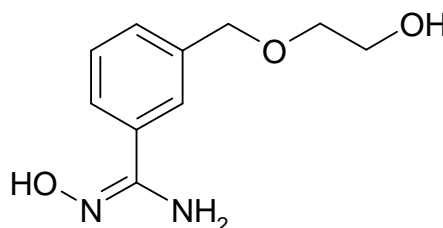
Etapa 1: 3-[(2-metoxietoxi)metil]benzonitrilo

Se calentó una solución de 3-(bromometil)benzonitrilo (1 g; 5,1 mmol) en 2-metoxietanol (10 ml) y n-etildisopropilamina (0,89 ml; 5,1 mmol) con radiaciones de microondas durante 2 horas a 150 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua y salmuera para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (800 mg, 81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,76-7,74 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,25 (s, 3H). HPLC (método A), tR 3,09 min (pureza: 82,9 %).

Etapa 2: N'-hidroxi-3-[(2-metoxietoxi)metil]bencenocarboximidamida

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 47 pero partiendo de 3-[(2-metoxietoxi)metil]benzonitrilo obtenido en la etapa 1 (0,80 g; 4,18 mmol) como un aceite amarillento (0,99 g; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,61 (sa, 1H), 7,63 (sa, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 5,79 (sa, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,25 (s, 3H). CL/EM (método B): 225,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 76: N'-hidroxi-3-[(2-hidroxietoxi)metil]bencenocarboximidamida

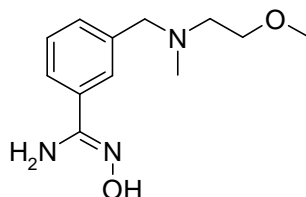


Etapa 1: 3-[(2-hidroxietoxi)metil]benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 75 pero partiendo de 3-(bromometil)benzonitrilo (1 g; 5,1 mmol) y etilenglicol (10 ml) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillento. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,80 (sa, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,68 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 2H). HPLC (método A), tR 2,31 min (pureza: 83,5 %).

Etapa 2: N'-hidroxi-3-[(2-hidroxietoxi)metil]bencenocarboximidamida

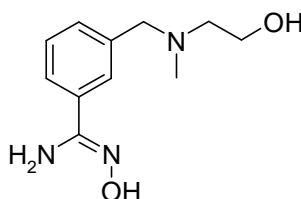
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 47 pero partiendo de 3-[(2-hidroxietoxi)metil]benzonitrilo obtenido en la etapa 1 (0,90 g; 5,08 mmol) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillento (1,26 g; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,61 (s, 1H), 7,64 (sa, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 5,75 (sa, 2H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H). CL/EM (método B): 211,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 77: N-hidroxi-3-((2-metoxi-etil)-metil-amino)-metil-benzamidina*Etapa 1: 3-((2-metoxi-etil)-metil-amino)-metil-benzonitrilo*

- 5 A una solución de N-(2-metoxietil)-N-metilamina (3,8 g; 42,8 mmol) y TEA (4,68 ml; 46,4 mmol) en ACN (75 ml) bajo atmósfera de N₂, se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (7 g, 35,7 mmol) a 0°C. Tras permanecer en agitación a TA durante 5 h, la masa de reacción se concentró a presión reducida y el líquido de color amarillo pálido resultante se diluyó con DCM y se lavó con agua para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (6,4 g; 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,69-7,71 (m, 2H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,41-3,44 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

10 *Etapa 2: N-Hidroxi-3-((2-metoxi-etil)-metil-amino)-metil-benzamidina*

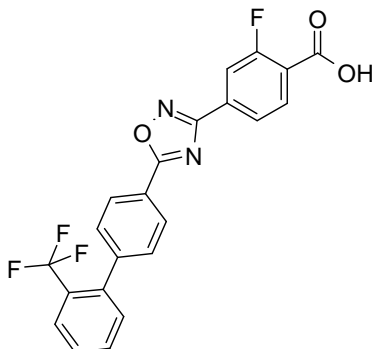
- El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 47 pero partiendo de 3-((2-metoxi-etil)-metil-amino)-metil-benzonitrilo obtenido en la etapa 1 (6,4 g; 31,3 mmol) para obtener el compuesto del título como un líquido viscoso de color amarillo (6,9 g; 93 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,41-3,44 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,13 (s, 3H). CL/EM (método A): 238,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 78: N-hidroxi-3-((2-metoxi-etil)-metil-amino)-metil-benzamidina*Etapa 1: 3-((2-hidroxi-etil)-metil-amino)-metil-benzonitrilo*

- 20 A una solución de 2-(metilamino)etanol (4 ml, 51 mmol) y TEA (4 ml; 28,05 mmol) en DCM (75 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (5 g; 25,50 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo restante se disolvió en DCM y se lavó con agua para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (4,9 g; 100 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 4,41-4,43 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,40-2,43 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

25 *Etapa 2: N-hidroxi-3-((2-hidroxi-etil)-metil-amino)-metil-benzamidina*

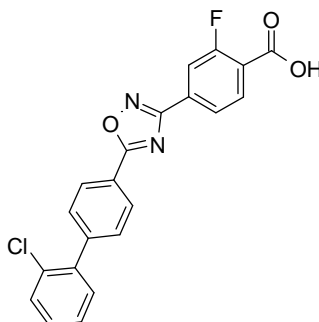
- El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 47 pero partiendo de 3-((2-hidroxi-etil)-metil-amino)-metil-benzonitrilo obtenido en la etapa 1 (4,9 g; 26,28 mmol) para obtener el compuesto del título como un líquido gomoso de color blanco (5,7 g; 99 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 5,76-7,83 (s, 2H), 4,38 (sa, 1H), 3,48-3,51 (m, 4H), 2,40-2,43 (m, 2H), 2,13 (m, 3H). CL/EM (método A): 224,1 (M+H)⁺. HPLC (método B): tR 0,7 min (pureza 91,1 %).

Ejemplo 1: ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo*

5 En un vial de microondas se añadieron ácido 4-(2-trifluorometilfenil)benzoico (Fluorochem, 53,2 mg; 0,20 mmol; 1 eq.), trifenilfosfina unida a polímero (375 mg; 0,60 mmol; 3 eq.) y tricloroacetoni-trilo (30 µl; 0,30 mmol; 1,50 eq.). Se añadió THF anhidro (2 ml) y el recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 5 min en el microondas. Tras enfriar, el recipiente de reacción se destapó y sin filtrar, se añadió el compuesto intermedio 1 (46,7 mg; 0,22 mmol; 1,10 eq.) en THF anhidro (2 ml) a la solución junto con DIEA (69 µl; 0,40 mmol; 2 eq.). La reacción se tapó y se calentó a 150 °C durante 15 min. Tras enfriar, el recipiente de reacción se destapó de nuevo y la resina se filtró, el filtrado se pasó a través de una columna NH₂ SPE (2 g) y se lavó con THF adicional (2 x 2 ml). 10 Los solventes se evaporaron, obteniéndose el producto del título como un sólido de color marrón (61,9 mg; 70 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método A): 443,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,98 min (pureza: 87,9 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

15 Se disolvió 2-fluoro-4-{5-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (56 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) en una mezcla de MeOH (2 ml) y THF (2 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (127 µl; 5 M; 0,63 mmol; 5 eq.) y la mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se concentraron. Se añadió EtOAc (15 ml) y NaOH 0,1 N (10 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2, después se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. 20 CL/EM (método A): 429,1 (M+H)⁺; 427,1 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,21 min (pureza: 86,7 %).

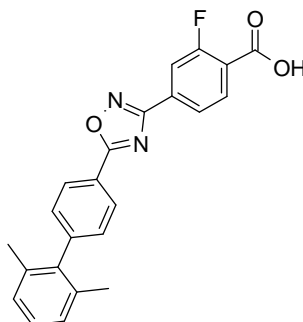
Ejemplo 2: ácido 4-[5-(2'-clorobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico*Etapa 1: 4-[5-(2'-clorobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo*

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 1, pero partiendo del ácido 4-(2-clorofenil)benzoico (Firochem, 46,5 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) y se aisló como un sólido de color blanco. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método A): 409,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,92 min (pureza: 100 %).

Etapa 2: ácido 4-[5-(2'-clorobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1, pero partiendo de 4-[5-(2'-clorobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (38 mg; 0,09 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). A continuación, se lavó con ácido cítrico al 10 % (15 ml), salmuera (3 x 15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 393,2 (M-H)⁻; 395,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,32 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 3: ácido 4-[5-(2',6'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico



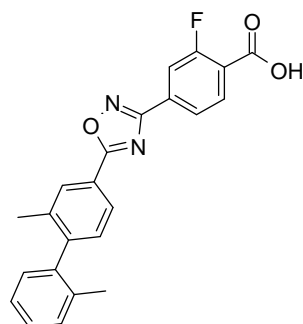
Etapa 1: 4-[5-(2',6'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 1, pero partiendo del compuesto intermedio 16 (46,5 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) y se aisló como un semisólido de color marrón. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método A): 403,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,21 min.

Etapa 2: ácido 4-[5-(2',6'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 1, pero partiendo de 4-[5-(2',6'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (38 mg; 0,09 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con ácido cítrico al 10 % (15 ml) y salmuera (3 x 15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (27 mg; 74 %). CL/EM (método A): 387,2 (M-H)⁻; 389,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,36 min (pureza: 90,7 %).

Ejemplo 4: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico



Etapa 1: 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo

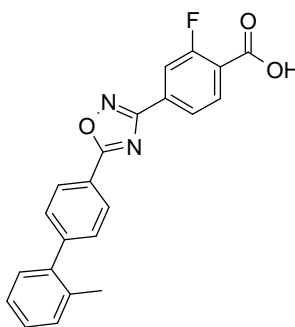
El compuesto intermedio 3 (814 mg; 3,60 mmol; 1,20 eq.), el compuesto intermedio 1 (637 mg; 3 mmol; 1 eq.) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (690 mg; 3,60 mmol; 1,20 eq.) se disolvieron en THF (10 ml) y CH₃CN (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. A continuación, se añadió n-etildisopropilamina (DIEA) (1,22 ml; 7,20 mmol; 2,40 eq.) y la mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (2 x 25 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,17-8,16 (m, 1H), 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,29-8,04 (m, 2H), 7,98

(dd, $J = 11,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método A): 403,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,23 min (pureza: 93,5 %).

Etapa 2: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

5 Se disolvió 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (495 mg; 1,23 mmol; 1 eq.) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml). Se añadió hidróxido sódico (1,23 ml; 5 M; 6,15 mmol; 5 eq.) y la mezcla se calentó a TA durante toda la noche. Se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (1,23 ml; 5 M; 6,15 mmol; 5 eq.) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se disolvió en DCM (250 ml) y se lavó con agua (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (457 mg; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,16-8,01 (m, 4H), 7,94 (dd, $J = 11,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,13-7,11 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método A): 386,9 (M-H)⁻; 388,7 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,38 min (pureza: 98,0 %). Análisis de CHN: [C₂₃H₁₇N₂O₃F] Calculado: C71,13 %, H4,41 %, N7,21 %; Encontrado: C71,26 %, H4,75 %, N6,83 %.

Ejemplo 5: ácido 2-fluoro-4-[5-(2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



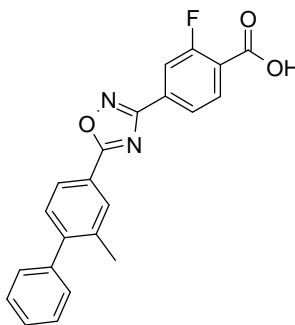
15 *Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo de ácido 4-(2-metilfenil)benzoico (Chemcollect, 106,1 mg; 0,50 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 388,9 (M+H)⁺. HPLC (método A) 98,7 %, tR 5,99 min

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (38 mg; 0,10 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió DCM (50 ml). Se lavó con HCl 1 N (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DMC (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (36,8 mg; cuantitativo). CL/EM (método A): 373,0 (M-H)⁻; 375,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,17 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 6: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

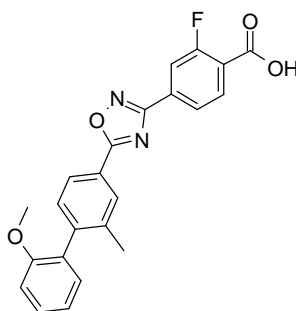


Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo de ácido 3-metil-4-fenilbenzoico (106 mg; 0,50 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 389,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,02 min (pureza: 99,1 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

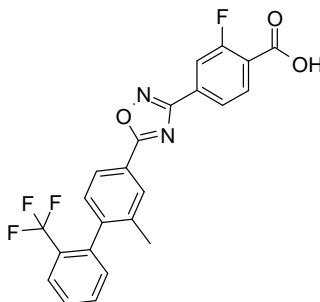
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (75 mg; 0,19 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió DCM (50 ml). Se lavó con HCl 1 N (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DMC (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (64 mg, 88 %). CL/EM (método A): 373,0 (M-H)⁻; 375,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,19 min (pureza: 99,3 %).

15 Ejemplo 7: ácido 2-fluoro-4-[5-(2'-metoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(2'-metoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo**

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 4 (121,1 mg; 0,50 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 mg; 23 %). CL/EM (método A): 419,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,01 min (pureza: 96,0 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(2'-metoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(2'-metoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (45 mg; 0,11 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con AcOH al 10 % (15 ml), agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (45 mg; cuantitativo). CL/EM (método A): 403 (M-H)⁻; 405,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,11 min (pureza: 97,1 %).

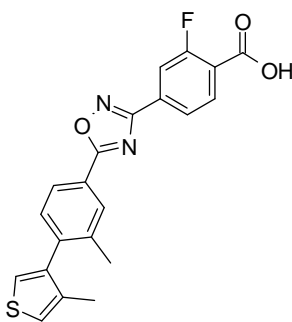
30 Ejemplo 8: ácido 2-fluoro-4-[5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 5 (140,1 mg; 0,50 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 457,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,28 min (pureza: 98,8 %).

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

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (88 mg; 0,19 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con AcOH al 10 % (15 ml), agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (75,9 mg; 89 %). CL/EM (método A): 441,0 (M-H)⁻; 443,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,40 min (pureza: 98,2 %).

Ejemplo 9: ácido 2-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

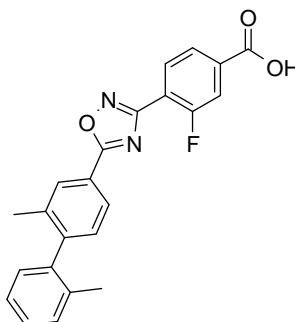
15

Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 6 (121,14 mg; 0,50 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 409,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,23 min (pureza: 98,2 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (66 mg; 0,16 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con AcOH al 10 % (15 ml), agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (57,6 mg; 90 %). CL/EM (método A): 392,9 (M-H)⁻; 394,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 10: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-fluorobenzoico

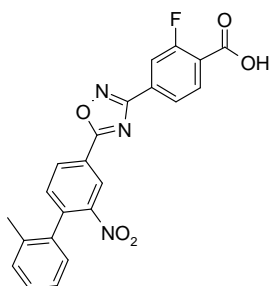
30

Etapa 1: 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-fluorobenzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 3 (113,1 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y el compuesto intermedio 2 (106,1 mg; 0,50 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 403,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,20 min (pureza: 96,8 %).

Etapa 2: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-fluorobenzoico

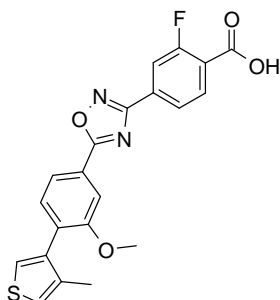
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (69 mg; 0,17 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (55,1 mg; 83 %). CL/EM (método A): 387,0 (M-H)⁻; 389,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,38 min (pureza: 98,8 %).

15 **Ejemplo 11: ácido 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-nitrobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico***Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-nitrobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo*

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 7 (132,7 mg; 0,60 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (19,6 mg; 9 %). HPLC (método A), tR 5,67 min (pureza: 98,4 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-nitrobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-nitrobifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (19,6 mg; 0,045 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (15 ml). Se lavó con HCl 1N (10 ml), agua (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. El sólido resultante se resuspendió en DCM/MeOH y se filtró, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (18,5 mg, cuantitativo). CL/EM (método A): 417,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5 min (pureza: 90,7 %).

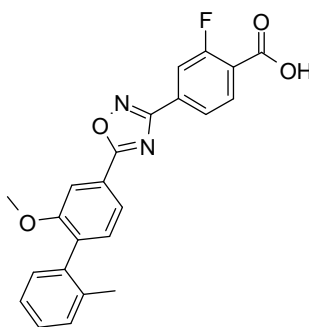
Ejemplo 12: ácido 2-fluoro-4-[5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 8 (145,4 mg; 0,60 mmol; 1,20 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. CL/EM (método A): 424,8 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,92 min (pureza: 98,6 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (64,3 mg; 0,15 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (56 mg; 90 %). CL/EM (método A): 408,9 (M-H)⁻; 410,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,03 min (pureza: 93,8 %).

Ejemplo 13: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

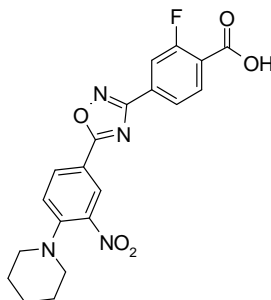
15

Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 9 (150,2 mg; 0,60 mmol; 1,20 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. CL/EM (método A): 419,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,98 min (pureza: 97,8 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(2-metoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (74,4 mg; 0,18 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (56 mg, 79 %). CL/EM (método A): 403,0 (M-H)⁻; 405,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,14 min (pureza: 96,5 %).

Ejemplo 14: ácido 2-fluoro-4-[5-(3-nitro-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

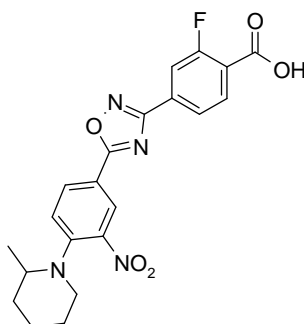
30

Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(3-nitro-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 10 (75 mg; 0,30 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/EtOAc: de 9,5/0,5 a 5/5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC (método A), tR 5,67 min (pureza: 99,2 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(3-nitro-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

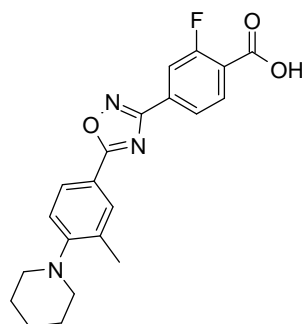
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(3-nitro-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (41 mg; 0,10 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con AcOH al 5 % (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (29,6 mg; 74 %). CL/EM (método A): 411,0 (M-H)⁻; 413,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,85 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 15: ácido 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 11 (79,3 mg; 0,30 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/EtOAc: de 9,5/0,5 a 5/5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. M⁺(ESI): 441,04. HPLC (método A), tR 5,91 min (pureza: 94,4 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (20 mg; 0,05 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con AcOH al 10 % (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (20 mg; cuantitativo). CL/EM (método A): 425,0 (M-H)⁻; 427,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,13 min (pureza: 94,5 %).

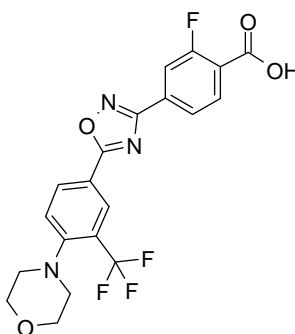
Ejemplo 16: ácido 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 12 (165,13 mg; 0,60 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se evaporó. Tras la evaporación de los solventes, se aisló el compuesto del título y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (método A): 395,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,85 min (pureza: 56,1 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo preparado en la etapa 1 (98,9 mg; 0,25 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con AcOH al 10 % (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 379,9 (M-H)⁻; 381,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,23 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 17: ácido 2-fluoro-4-[5-[4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

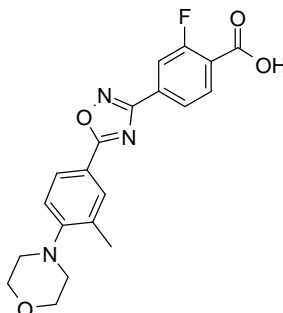
15

Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-[4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 13 (165,1 mg; 0,60 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 451,6 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,41 min (pureza: 94,5 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-[4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-[4-morfolin-4-il-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (110 mg; 0,24 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (88,3 mg; 83 %). CL/EM (método A): 435,8 (M-H)⁻; 437,5 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,58 min (pureza: 91,2 %).

Ejemplo 18: ácido 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-morfolin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

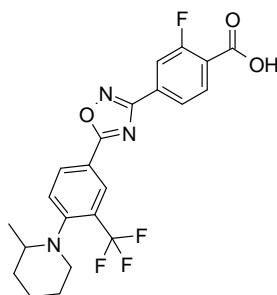
30

Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-morfolin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 14 (132,7 mg; 0,60 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 411,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,07 min (pureza: 100 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-morfolin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(3-metil-4-morfolin-4-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (37,6 mg; 0,09 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el ejemplo 18 como un sólido de color naranja claro (32,2 mg; 89 %). CL/EM (método A): 381,90 (M-H)⁻; 383,8 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,18 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 19: ácido 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

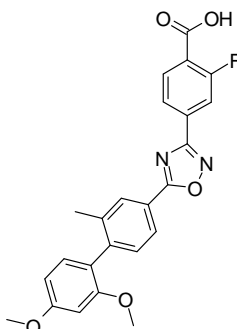
15

Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 15 (172,4 mg; 0,60 mmol; 1 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 461,7 (M-H)⁻; 464,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,68 min (pureza: 98,9 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (100,8 mg; 0,22 mmol; 1 eq.). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (80 mg; 82 %). CL/EM (método A): 447,9 (M-H)⁻; 449,6 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,91 min (pureza: 98,6 %).

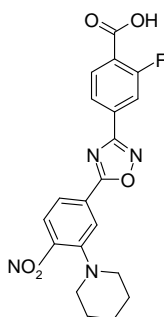
Ejemplo 20: ácido 4-[5-(2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

Etapa 1: 4-[5-(2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 17 (163,38 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en MeCN, se enfrió a 4 °C durante 30 min, se filtró y se aclaró con MeCN para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 448,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,88 min (pureza: 99,0 %).

Etapa 2: ácido 4-[5-(2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-[5-(2',4'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (40 mg; 0,09 mmol). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (31 mg; 80 %). CL/EM (método A): 432,9 (M-H)⁻; 434,6 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,08 min (pureza: 96,0 %).

Ejemplo 21: ácido 2-fluoro-4-[5-(4-nitro-3-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

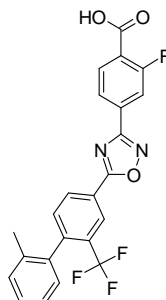
15

Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(4-nitro-3-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 18 (150,15 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en una mezcla de MeCN/EtOH (1:1), se enfrió a 4 °C durante 30 min, se filtró y se aclaró con la misma mezcla de solventes, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja. CL/EM (método A): 426,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,85 min (pureza: 95,4 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(4-nitro-3-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(4-nitro-3-piperidin-1-ilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (66 mg; 0,15 mmol). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color naranja (53 mg; 83 %). CL/EM (método A): 410,9 (M-H)⁻; 412,6 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,96 min (pureza: 97,8 %).

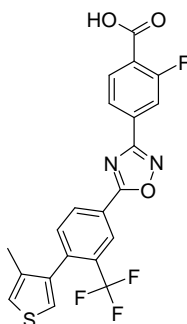
30 Ejemplo 22: ácido 2-fluoro-4-[5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 19 (168,15 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 8,17-8,01 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método A): 497,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,31 min (pureza: 99,7 %).

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

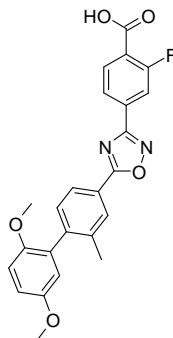
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (109 mg; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,6 (sa, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,14-7,97 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,26 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método A): 440,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,51 min (pureza: 99,0 %).

Ejemplo 23: ácido 2-fluoro-4-{5-[4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 20 (171,76 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,17-8,01 (m, 3H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 3,2, 1,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 462,7 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,22 min (pureza: 97,2 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

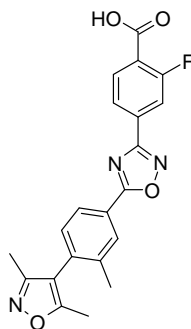
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[4-(4-metil-3-tienil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (37 mg; 94 %) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,6 (sa, 1H), 8,54-8,48 (m, 2H), 8,13-7,96 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 3,1, 1,1 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método A): 446,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,43 min (pureza: 94,1 %).

Ejemplo 24: ácido 4-[5-(2',5'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico**Etapa 1: 4-[5-(2',5'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 21 (163,38 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,16-7,97 (m, 5H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). CL/EM (método A): 449,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,82 min (pureza: 97,9 %).

Etapa 2: ácido 4-[5-(2',5'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-[5-(2',5'-dimetoxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (69 mg; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,6 (sa, 1H), 8,12-8,02 (m, 4H), 7,95 (dd, J = 11,1, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). CL/EM (método A): 432,9 (M-H)⁺; 435,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,99 min (pureza: 98,3 %).

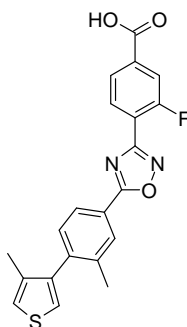
20 Ejemplo 25: ácido 4-[5-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico**Etapa 1: 4-[5-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo**

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 22 (138,75 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,16-8,05 (m, 3H), 7,99 (dd, J = 11,2, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,25-2,26 (m, 6H), 2,07 (s, 3H). CL/EM (método A): 408,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,31 min (pureza: 98,5 %).

30 **Etapa 2: ácido 4-[5-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico**

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (48 mg; 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,6 (sa, 1H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13-8,02 (m, 3H), 7,95 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). CL/EM (método A): 391,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,44 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 26: ácido 3-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



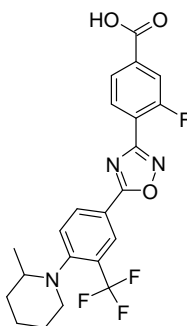
10 *Etapa 1: 3-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo*

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 6 (116,2 mg; 0,50 mmol) y el compuesto intermedio 2 (106,1 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y se lavó con cHex, se secó al vacío para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35-8,30 (m, 1H), 8,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 3,2, 1,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). CL/EM (método B): 409,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,06 min (pureza: 93,6 %).

Etapa 2: ácido 3-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 3-fluoro-4-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (39 mg, 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,65 (sa, 1H), 8,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 10,8, 1,1 Hz, 1H), 7,46-4,42 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). CL/EM (método B): 393,2 (M-H)⁻; 395,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,31 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 27: ácido 3-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



Etapa 1: 3-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

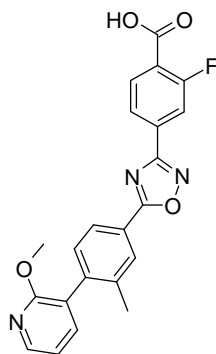
- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 2 (106,09 mg; 0,50 mmol) y el compuesto intermedio 15 (143,64 mg; 0,50 mmol). La

mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,45 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,63-1,27 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,0 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 6,60 min (pureza: 70,1 %).

Etapa 2: ácido 3-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 3-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (725 mg; 96 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,65 (sa, 1H), 8,46 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,63-1,22 (m, 4H), 0,78 (d, J = 5,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 448,3 (M-H)⁺; 450,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,94 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 28: ácido 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

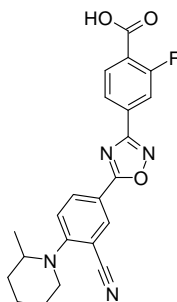


Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 23 (145,96 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,28 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 8,16-8,05 (m, 4H), 8 (dd, J = 11,3, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). CL/EM (método B): 420,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,53 min (pureza: 98,5 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

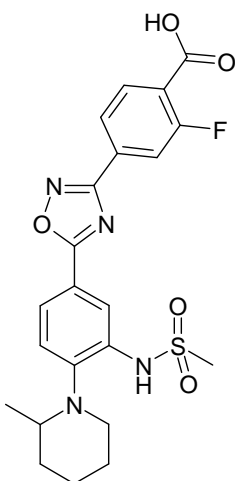
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metilfenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (75 mg, 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,62 (sa, 1H), 8,28 (dd, J = 4,9, 2,1 Hz, 1H), 8,15-8,02 (m, 4H), 7,96 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). CL/EM (método B): 404,3 (M-H)⁺; 406,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 29: ácido 4-{5-[3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico**Etapa 1: 4-{5-[3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 24 (146,58 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 11,2, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48-3,30 (m, 2H), 1,86-1,56 (m, 6H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 421,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,87 min (pureza: 96,3 %).

Etapa 2: ácido 4-{5-[3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[3-ciano-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis (56 mg, 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,61 (sa, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,46-3,30 (m, 2H), 1,86-1,57 (m, 6H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 405,3 (M-H)⁻; 407,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,11 min (pureza: 95,0 %).

Ejemplo 30: ácido 2-fluoro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo**

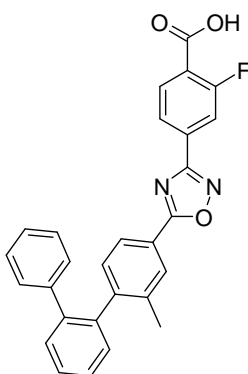
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 25 (187,43 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con

ACN. El filtrado se evaporó para obtener un sólido de color amarillo, que se trituroó con ACN y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,68 (sa, 1H), 8,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 2H), 0,81 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 489,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,47 min (pureza: 95,4 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico:

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (280 mg; 0,57 mmol). Después de 18 h, se añadió HCl (573,14 µl; 5 M; 2,87 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El sólido se trituroó con agua y se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo claro (220 mg; 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,6 (sa, 1H), 8,67, (sa, 1H), 8,20 (d, 2,1 Hz, 1H), 8,08, (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 2H), 0,81 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 475,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,68 min (pureza: 97,0 %). Análisis de CHN: [C22H23N4O5SF] Calculado: C55,69 %, H4,89 %, N11,81 %; Encontrado: C55,41 %, H4,76 %, N11,70 %.

Ejemplo 31: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

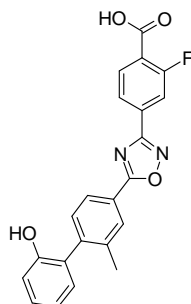


Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 26 (173,01 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5 a 5/5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método A): 464,7 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,45 min (pureza: 98,7 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

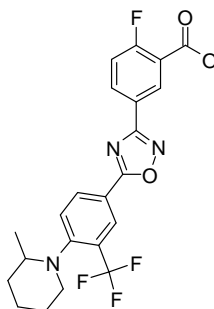
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(2-metil-1,1':2',1''-terfenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (86 mg; 0,19 mmol). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (75,4 mg; 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,59 (sa, 1H), 8,10-7,89 (m, 5H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,24-7,08 (m, 5H), 1,98 (s, 3H). CL/EM (método B): 449,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,66 min (pureza: 95,3 %).

Ejemplo 32: ácido 2-fluoro-4-[5-(2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 27 (136,95 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de SPE NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,61 (sa, 1H), 8,16-7,97 (m, 5H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). CL/EM (método B): 403,3 (M-H); 405,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,47 min (pureza: 95,4 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(2'-hidroxi-2-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (30 mg, 78 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,60 (sa, 1H), 9,59 (sa, 1H), 8,13-8,02 (m, 4H), 7,96 (dd, J = 11,2, 1,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). CL/EM (método B): 389,3 (M-H); 391,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,67 min (pureza: 99,4 %).

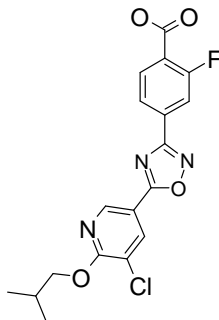
Ejemplo 33: ácido 2-fluoro-5-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-5-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo**

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 15 (106,09 mg; 0,50 mmol) y el compuesto intermedio 45 (106,09 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,58 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 8,41-8,36 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,67-1,30 (m, 4H), 0,79 (d, J = 6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 464,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,82 min (pureza: 99,9 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-5-[5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación con MD-Autoprep permitió obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,71 (sa, 1H), 8,57 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 10,5, 8,7 Hz, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,67-1,23 (m, 4H), 0,78 (d, J = 6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 448,4 (M-H)⁻; 450,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,03 min (pureza: 99,8 %).

10 **Ejemplo 34: ácido 4-[5-(5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico**



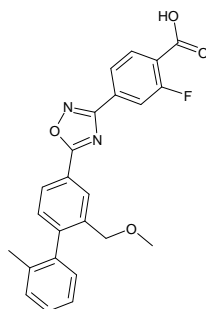
Etapas 1: 4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo

Se añadió cloruro de oxalilo (507,70 µl; 6 mmol) a una suspensión de ácido 5,6-dicloronicotínico (FLUKA; 36000-10G; 384 mg; 2 mmol) y DMF (15,40 µl; 0,20 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La solución se evaporó después hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla del compuesto intermedio 1 (424,36 mg; 2 mmol), DIEA (1,03 ml; 6 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 min. Cuando se enfrió hasta TA el sólido se filtró, se aclaró con ACN, se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,18-9,17 (m, 1H), 8,90-8,89 (m, 1H), 8,17-8 (m, 3H), 3,91 (s, 3H). RMN ¹⁹F (DMSO-d₆, 300 MHz) δ -108,7 ppm. HPLC (método A), tR 5,19 min (pureza: 98,0 %).

Etapas 2: ácido 4-[5-(5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (700 µl; 1 M; 0,70 mmol) a una solución de 4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (73,63 mg; 0,20 mmol) en 2-metil-1-propanol (3 ml) y THF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (500 µl) y la mezcla se agitó a TA durante 3h y se completó la saponificación. La mezcla de reacción se diluyó después con EtOAc y se lavó con HCl 1N, solución sat. de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante HPLC prep para obtener el compuesto del título como un polvo de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 11,1, 1,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL/EM (método B): 390,3 (M-H)⁻; 392,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,49 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 35: ácido 2-fluoro-4-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

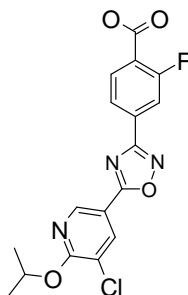


Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo:

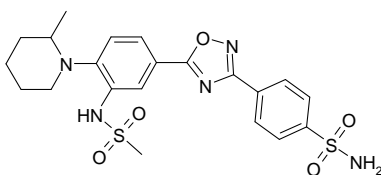
El compuesto intermedio 28 (4 g; 15,61 mmol) se disolvió en tolueno seco (60 ml) bajo atmósfera de N₂ a TA, a continuación se añadió (1,98 ml; 23,41 mmol) en una porción y después se añadió DMF (24,02 µl). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un líquido de color amarillo. Se añadió a un matraz que contenía el compuesto intermedio 1 (3,31 g; 15,61 mmol) en Py (20 ml; 5 V) y tolueno (20 ml) a TA y bajo atmósfera de N₂ gota a gota el líquido de color amarillo obtenido previamente en tolueno (40 ml), la adición se realizó durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. A continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró obteniéndose un sólido de color beis que se lavó con MeOH (40 ml). La suspensión se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (5,58 g, 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,19-7,98 (m, 4H), 7,44-7,28 (m, 4H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 433,1 (M+H)⁺ HPLC: tR 5,94 min (pureza: 94,9 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

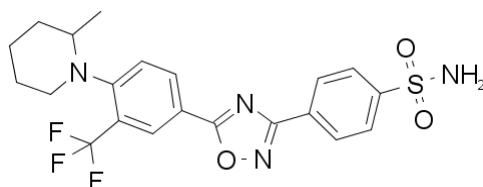
Una solución de 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo (16 g; 37 mmol) en THF (400 ml) y MeOH (400 ml) a TA se trató con NaOH (37 ml; 5 M; 184,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido de color amarillo. Se añadió agua (600 ml) y la fase acuosa se lavó con EtOAc (250 ml). A continuación la fase acuosa se acidificó con HCl cc hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (11,66 g; 75 %). RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 13,64 (sa, 1H), 8,33 (d, J = 1,41 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,92 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 11,10 Hz, 1,17 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 419,1 (M+H)⁺; 417,2 (M-H)⁻. HPLC: tR 5,19 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 36: ácido 4-[5-(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

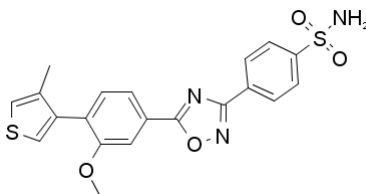
Se añadió hidruro sódico (55 % en aceite) (21 mg; 0,48 mmol) a isopropanol (4 ml). Después de 30 min a TA, se añadió 4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 33 (60 mg; 0,16 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se diluyó después con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, una solución sat. de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose la mezcla de derivados éster de metilo y éster isopropílico. La mezcla sin procesar se disolvió en THF (5 ml) y MeOH (5 ml), se añadió NaOH 5 N (200 µl) y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). A continuación se lavó con HCl 1 M (15 ml), solución sat. de NaCl y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo oleoso se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,44 (sept., J = 5,9 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,2 Hz, 6H). CL/EM (método B): 376,2 (M-H)⁻; 378,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,14 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 37: 4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencensulfonamida

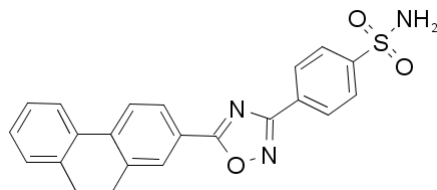
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el proceso descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-(aminosulfonyl)-N'-hidroxibencenocarboximidamida, preparado como se describe en el documento WO 2006/013104 A1 a partir de 4-cianobenceno-1-sulfonamida (ABCR; CD10716), (322,85 mg; 1,50 mmol) y el compuesto intermedio 25 (562,30 mg; 1,80 mmol). La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,68 (sa, 1H), 8,31-8,27 (m, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (sa, 2H), 7,55 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 4H), 1,50-1,44 (m, 2H), 0,82 (d, J = 6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 490,4 (M-H)⁺; 492,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,34 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 38: 4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencenosulfonamida

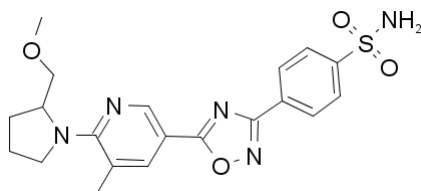
15 Se añadió cloruro de oxalilo (190 mg; 1,5 mmol) a una suspensión del compuesto intermedio 15 (144 mg; 0,5 mmol) y DMF (cantidad catalítica) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Tras la concentración hasta sequedad, el residuo se recogió en THF (2 ml) y se añadió a una solución de 4-(aminosulfonyl)-N'-hidroxibencenocarboximidamida, preparado como se describe en el documento WO 2006/013104 A1 a partir de 4-cianobenceno-1-sulfonamida (ABCR; CD10716), (108 mg; 0,5 mmol, 1 eq.) y DIEA (194 mg; 1,5 mmol) en THF (1 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 30 minutos en el microondas. Después de enfriarla, la mezcla se filtró a través de una columna SPE-NH₂, se lavó adicionalmente con THF. Tras la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante recristalización a partir de DCM/n-pentano, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método A): 467,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,59 min (pureza 99,3 %).

Ejemplo 39: 4-{5-[3-metoxi-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencenosulfonamida

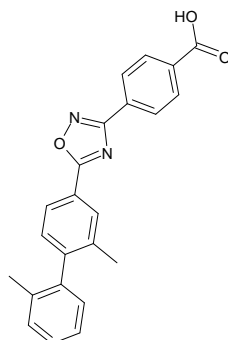
30 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (123 ml; 1,45 mmol), el compuesto intermedio 8 (120 mg; 0,48 mmol), 4-(aminosulfonyl)-N'-hidroxibencenocarboximidamida, preparada como se describe en el documento WO 2006/013104 A1 a partir de 4-cianobenceno-1-sulfonamida (ABCR; CD10716), (104 mg; 0,5 mmol, 1 eq.) y DIEA (250 ml; 1,45 mmol) según el procedimiento descrito para el ejemplo 38. La purificación mediante recristalización a partir de DCM/n-pentano permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método A): 426,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,93 min (pureza 89,2 %).

Ejemplo 40: 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenosulfonamida

5 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (134 ml; 1,59 mmol), el compuesto intermedio 3 (120 mg; 0,53 mmol), 4-(aminosulfonyl)-N'-hidroxibencenocarboximidamida, preparada como se describe en el documento WO 2006/013104 A1 a partir de 4-cianobenceno-1-sulfonamida (ABCR; CD10716), (114 mg; 0,53 mmol, 1 eq.) y DIEA (274 ml; 1,59 mmol) según el procedimiento descrito para el ejemplo 38. La purificación mediante recristalización a partir de DCM/n-pentano permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método A): 404,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,17 min (pureza 95,4 %).

Ejemplo 41: 4-(5-{6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-5-metilpiridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida

10 Se hicieron reaccionar cloruro de oxalilo (122 ml; 1,44 mmol), el compuesto intermedio 29 (120 mg; 0,48 mmol), 4-(aminosulfonyl)-N'-hidroxibencenocarboximidamida, preparada como se describe en el documento WO 2006/013104 A1 a partir de 4-cianobenceno-1-sulfonamida (ABCR; CD10716), (103 mg; 0,48 mmol, 1 eq.) y DIEA (248 ml; 1,44 mmol) según el procedimiento descrito para el ejemplo 38. La purificación mediante cromatografía en columna (de cHex/EtOAc, 50/50 a EtOAc) seguido de la cristalización a partir de DCM/n-pentano permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. CL/EM (método A): 430,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,80 min (pureza 93,1 %).

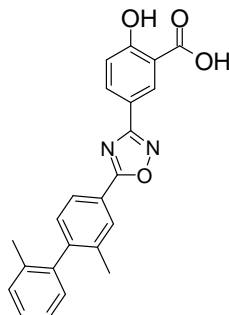
Ejemplo 42: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico**20 Etapa 1: 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 3 (113,14 mg; 0,50 mmol) y 4-[amino(hidroxiimino)metil]benzoato de metilo (Maybridge; 97,10 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método A): 385,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,16 min (pureza: 98,5 %).

Etapa 2: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (60 mg; 0,16 mmol). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (31 mg, 80 %). CL/EM (método A): 369,0 (M-H)⁻; 371,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,40 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 43: ácido 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-hidroxi benzoico



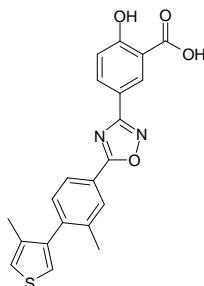
Etapas 1: 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-hidroxi benzoato de metilo

El compuesto intermedio 3 (147,08 mg; 0,65 mmol) se agitó bajo atmósfera de argón en DCM anhidro (5 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (57,75 µl; 0,68 mmol) seguido de DMF (0,50 µl; 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a TA. Los solventes se evaporaron para obtener cloruro de 2,2'-dimetilbifenil-4-carbonilo como un aceite de color amarillo. Este último se disolvió en THF anhidro (3 ml), se añadieron el compuesto intermedio 46 (136,62 mg; 0,65 mmol) y DIEA (221,08 µl; 1,30 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó después con NH₄Cl, NaHCO₃ y solución sat. de NaCl. La capa orgánica se secó a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título. CL/EM (método A): 398,9 (M-H)⁻; 400,8 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,37 min (pureza: 98,8 %).

Etapas 2: ácido 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-hidroxi benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-hidroxi benzoato de metilo, obtenido en la etapa 1, y usando 25 eq. de NaOH a 60 °C durante 6 h. Los solventes se concentraron y se añadió DCM (20 ml). Se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja pálido (18 mg; 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,19-7,12 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método A): 385,0 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,49 min (pureza: 97,2 %).

Ejemplo 44: ácido 2-hidroxi-5-[5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



Etapas 1: 2-hidroxi-5-[5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

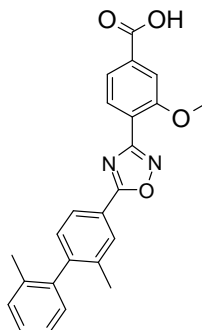
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 43, pero partiendo del compuesto intermedio 6 (92 mg; 0,40 mmol) para obtener cloruro de 3-metil-4-(4-metil-3-tienil)benzoilo como un aceite parduzco. Este último se disolvió en THF anhidro (2 ml), se añadió el compuesto intermedio 46 (84,08 mg; 0,40 mmol) y DIEA (136,05 µl; 0,80 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó en el

microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó después con NH₄Cl, NaHCO₃ y solución sat. de NaCl. La capa orgánica se secó a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título. HPLC (método A), tR 6,23 min (pureza: 100,0 %).

Etapa 2: ácido 2-hidroxi-5-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-hidroxi-5-{5-[3-metil-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 y usando 25 eq. de NaOH a 60 °C durante 6 h. Los solventes se concentraron y se añadió DCM (20 ml). Se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). CL/EM (método A): 390,9 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,39 min (pureza: 97,1 %).

Ejemplo 45: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxibenzoico

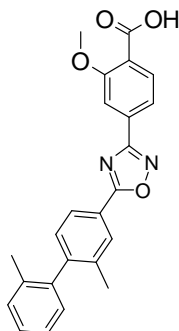


Etapa 1: 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 43 para obtener cloruro de 2,2'-dimetilbifenil-4-carbonilo (0,50 mmol) como un aceite de color amarillo. Este último se disolvió en THF anhidro (3 ml), se añadió el compuesto intermedio 47 (112,11 mg; 0,50 mmol) y DIEA (170,06 µl; 1 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó después con NH₄Cl, NaHCO₃ y solución sat. de NaCl. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró, se recristalizó en EtOAc y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,15-8,12 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método A): 415,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6 min (pureza: 98,1 %).

Etapa 2: ejemplo 45: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxibenzoico

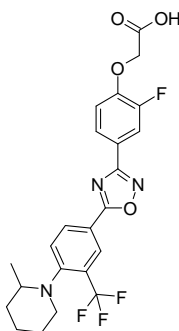
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-metoxibenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (49 mg, 78 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,98 (sa, 1H), 8,15-8,04 (m, 3H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 4H), 7,14-7,12 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método A): 399,0 (M-H)⁻; 400,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,05 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 46: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzoico**Etapa 1: 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzoato de metilo**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 43 para obtener cloruro de 2,2'-dimetilbifenil-4-carbonilo (0,50 mmol) como un aceite de color amarillo. Este último se disolvió en THF anhidrido (3 ml), se añadió el compuesto intermedio 48 (112,11 mg; 0,50 mmol) y DIEA (170,06 μ l; 1 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó después con NH₄Cl, NaHCO₃ y solución sat. de NaCl. La fase orgánica se secó a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5). Las fracciones puras se evaporaron y después se lavaron con cHex obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis. CL/EM (método A): 415,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,99 min (pureza: 95,9 %).

Etapa 2: ácido 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzoico

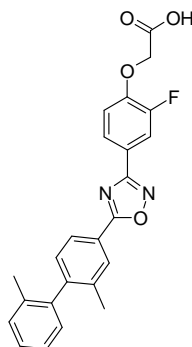
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-metoxibenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja (17 mg; 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,97 (sa, 1H), 8,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,14-7,12 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método A): 399,0 (M-H)⁻; 400,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,35 min (pureza: 90,4 %).

Ejemplo 47: ácido (2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acético**Etapa 1: (2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo**

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 49 (142,14 mg; 0,50 mmol) y el compuesto intermedio 15 (172,37 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método B): 536,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 7,2 min (pureza: 99,4 %).

Etapa 2: ácido (2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acético

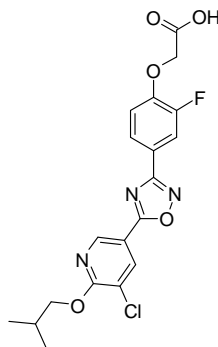
Se disolvió (2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 (80 mg; 0,15 mmol) en DCM (3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante toda la noche. Como la reacción no se había completado, se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y la mezcla se agitó durante un día más. Se evaporaron los solventes y el producto sin procesar se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 N, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó, obteniéndose el producto del título como un sólido de color beis amarillento (71 mg, 99 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,21 (sa, 1H), 8,45-8,37 (m, 2H), 7,91-7,81 (m, 3H), 7,32 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,25-3,1 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,70-1,20 (m, 4H), 0,78 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 478,4 (M-H)⁻; 480,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,88 min (pureza: 93,8 %).

Ejemplo 48: ácido {4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acético**Etapa 1: {4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acetato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 49 (142,14 mg; 0,50 mmol) y el compuesto intermedio 3 (135,76 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 475,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,78 min (pureza: 99,3 %).

Etapa 2: ácido {4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acético

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 47, pero partiendo de {4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acetato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 (73 mg; 0,15 mmol). El compuesto del título se aisló como un sólido de color beis (64 mg; 99 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,26 (sa, 1H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,14-7,11 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 417,4 (M-H)⁻; 419,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 98,7 %).

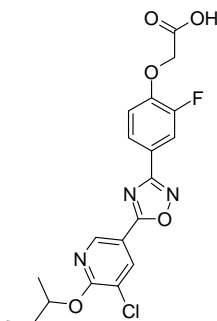
Ejemplo 49: ácido {4-[5-(5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acético**Etapa 1: {4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acetato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 49 (995,01 mg; 3,50 mmol) y ácido 5,6-dicloronicotínico (806,4 mg; 4,2 mmol). La mezcla de reacción se evaporó. El producto sin procesar se disolvió en EtOAc y se lavó con NH₄Cl sat, NaHCO₃ sat., salmuera y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los solventes, el sólido resultante se resuspendió en MeCN y se filtró, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. CL/EM (método B): 420,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,72 min (pureza: 99,4 %).

Etapa 2: ácido {4-[5-(5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acético

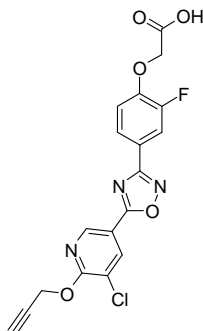
Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (225 µl; 1 M; 0,22 mmol) a una solución de {4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acetato de terc-butilo (66,04 mg; 0,15 mmol) en 2-metil-1-propanol (1,50 ml) y THF (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 10 minutos en el microondas. Se aisló una mezcla del producto deseado y el éster isopropílico. Se añadió NaOH (solución 5 N; 5 eq.; 0,15 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los solventes, el compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (51 mg; 81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,25 (sa, 1H), 8,91 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,32 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,27 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6 Hz, 6H). CL/EM (método B): 420,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,29 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 50: ácido {4-[5-(6-sec-butoxi-5-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acético

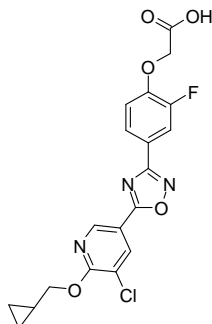


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 49, pero usando una mezcla de THF (2 ml) y (rac)-2-butanol (2 ml; 26,14 mmol) como solvente. La mezcla resultante se calentó a 130°C durante 20 min en el microondas, obteniéndose directamente el producto deseado. Tras la evaporación de los solventes, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Finalmente se resuspendió en MeOH y se filtró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,26 (sa, 1H), 8,91 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,31 (t, J = 9 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 420,3 (M-H)⁻; 422,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,39 min (pureza: 94,5 %).

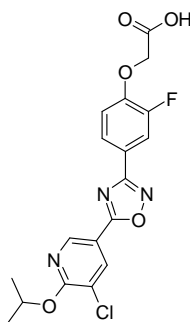
Ejemplo 51: ácido (4-{5-[5-cloro-6-(prop-2-in-1-ilo)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenoxi)acético



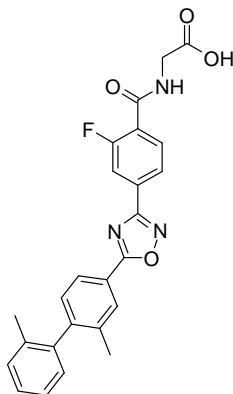
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 50, pero usando una mezcla de THF (2 ml) y alcohol propargílico (2 ml) como solvente. Se resuspendió en MeOH y se filtró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,25 (sa, 1H), 8,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,35 (t, J = 9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 3 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,65 (t, J = 3 Hz, 1H). CL/EM (método B): 402,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,53 min (pureza: 92,4 %).

Ejemplo 52: ácido (4-{5-[5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenoxi)acético

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 49, pero usando una mezcla de THF (2 ml) y ciclopropilmetanol (2 ml) como solvente. La trituración en MeOH y la filtración en MeOH permitieron obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,2 (sa, 1H), 8,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 1,42-1,21 (m, 1H), 0,66-0,56 (m, 2H), 0,45-0,37 (m, 2H). CL/EM (método B): 418,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,05 min (pureza: 97,0 %).

Ejemplo 53: ácido {4-[5-(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenoxi}acético

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 49, pero usando una mezcla de THF (2 ml) y propan-2-ol (2 ml) como solvente. Se resuspendió en MeOH y se filtró obteniéndose un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,90 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,28 (t, J = 9 Hz, 1H), 5,44 (sept, J = 6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 1,39 (d, J = 6 Hz, 6H). CL/EM (método B): 406,3 (M-H)⁻; 408,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,08 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 54: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoi}glicina

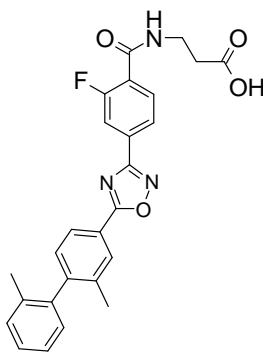
Etapa 1: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoi}glicinato de metilo

Se añadió cloruro de oxalilo (63,46 μ l; 0,75 mmol) a una suspensión del ejemplo 4 (97,10 mg; 0,25 mmol) y DMF (0,50 μ l; 0,01 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. A continuación, la solución se evaporó hasta sequedad, el residuo se recogió en THF (3 ml) y después se añadió a una mezcla de sal clorhidrato del éster de metilglicina (FLUKA; 50110; 31,39 mg; 0,25 mmol) y DIEA (189,56 μ l; 1,10 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo (99 mg; 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,95-8,90 (m, 1H), 8,18 (sa, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,15-7,12 (m, 1H), 4,07 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 458,5 (M-H); 460,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,57 min (pureza: 99,2 %).

Etapa 2: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoi}lglicina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoi}glicinato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,72 (sa, 1H), 8,81-8,77 (m, 1H), 8,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 10,9, 1,4 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,14-7,12 (m, 1H), 3,97 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 444,4 (M-H); 446,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,09 min (pureza: 96,8 %).

Ejemplo 55: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoi}-beta-alanina

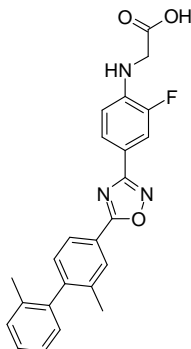


Etapa 1: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoi}-beta-alaninato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo de clorhidrato del éster de metil beta-alanina (FLUKA; 05210-10G; 34,90 mg; 0,25 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. La evaporación de los solventes permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (105 mg, 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,64-8,60 (m, 1H), 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,52 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 472,4 (M-H); 474,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,62 min (pureza: 97,8 %).

Etapa 2: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoi}-beta-alanina

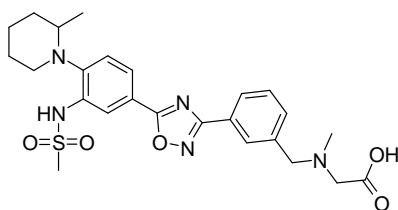
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoi}-beta-alaninato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió DCM (20 ml). La solución resultante se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,31 (sa, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 1H), 3,49 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 458,4 (M-H); 460,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,07 min (pureza: 97,3 %).

Ejemplo 56: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}glicina**Etapa 1: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}glicinato de terc-butilo**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 50 (141,65 mg; 0,50 mmol) y el compuesto intermedio 3 (135,76 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 474,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,70 min (pureza: 84,4 %).

10 Etapa 2: N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}glicina

15 Se disolvió N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorofenil}glicinato de terc-butilo, obtenido en la etapa 1, (85 g; 0,18 mmol) en DCM (4 ml) y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml; 1,79 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. Los solventes se evaporaron y el producto sin procesar resultante se purificó mediante MD Autoprep, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,75 (sa, 1H), 8,13 (sa, 1H), 8,07-8 (m, 1H), 7,79-7,64 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 4H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,79 (t, J=9,07Hz, 1H), 6,46-6,36 (ma, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 416,2 (M-H)⁻; 418,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,27 min (pureza: 96,7 %).

20 Ejemplo 57: sal clorhidrato de N-metil-N-[3-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]glicina**Etapa 1: N-metil-N-[3-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]glicinato de terc-butilo**

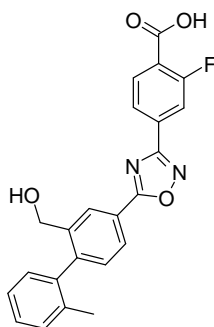
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 51 (440,05 mg; 1,50 mmol) y el compuesto intermedio 25 (562,30 mg; 1,80 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de Alúmina (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un polvo blanquecino. HPLC (método A), tR 4,76 min (pureza: 96,7 %).

30 Etapa 2: sal clorhidrato de N-metil-N-[3-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]glicina

A N-metil-N-[3-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]glicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 (279,20 mg; 0,49 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml; 4 M; 24 mmol). La

mezcla se agitó a TA durante 24 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad. Se añadieron ACN y agua y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,48 (sa, 1H), 8,71 (sa, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,51 (sa, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 2H), 0,82 (d, J = 6,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 512,4 (M-H)⁻; 514,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,45 min (pureza: 96,0 %).

Ejemplo 58: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



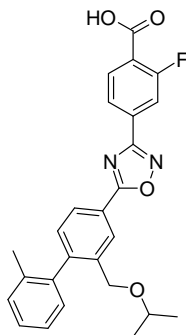
Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 30 (145,36 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5 a 5/5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17-8,07 (m, 3H), 8,01 (dd, J = 11,2, 1,3 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,44 (sa, 1H), 4,34-4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 419,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,29 min (pureza: 98,5 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (44,30 mg; 0,11 mmol). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino (40 mg, 93 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,61 (sa, 1H), 8,47-8,42 (m, 1H), 8,18-7,92 (m, 4H), 7,43-7,24 (m, 4H), 7,13 (d, J=6,9Hz, 1H), 5,43 (sa, 1H), 4,31 (d, J=14,1Hz, 1H), 4,19 (d, J=14,1Hz, 1H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 25 403,4 (M-H)⁻; 405,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,37 min (pureza: 95,1 %).

Ejemplo 59: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(isopropoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2-(isopropoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

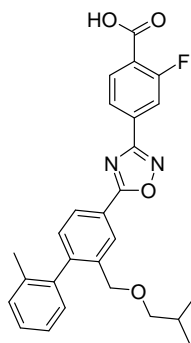
30 A 0 °C, en una solución de 2-fluoro-4-{5-[2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo, preparada como en la etapa 1 del ejemplo 58 (500 mg; 1,19 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DIEA (610 μl;

3,58 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (139 μ l; 1,79 mmol). Se permitió que la reacción se atemperara hasta TA durante 2 h 30 min. Se añadió agua (5 ml) y el extracto de DCM se lavó rápidamente dos veces más con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como una espuma de color amarillo (573 mg; 97 %). RMN 1 H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 11,2, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). CL/EM (método B): 497,3 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 5,52 min (pureza: 96,7 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(isopropoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

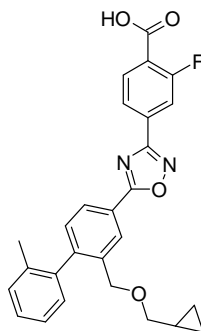
10 Se disolvió 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-[(metilsulfonil)oxi]metil]bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (50 mg; 0,10 mmol) en 2-propanol (4 ml). A continuación, la solución se calentó bajo irradiación de microondas a 130 $^{\circ}$ C durante 10 min. Se añadió hidróxido sódico (5 M; 5 eq.) y la mezcla se calentó a 60 $^{\circ}$ C durante 10 min en el microondas. Se añadió cloruro de hidrógeno (5 M; 5 eq.) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto sin procesar se purificó con MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN 1 H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,64 (sa, 1H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,44 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 445,3 (M-H) $^-$; 447,3 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 5,79 min (pureza: 99,9 %).

20 **Ejemplo 60: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(isobutoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**



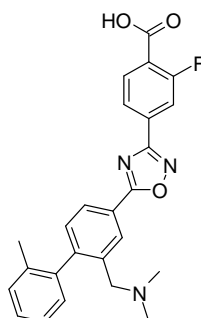
25 Se disolvió 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-[(metilsulfonil)oxi]metil]bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo, preparado como en la etapa 1 del ejemplo 58 (75 mg; 0,15 mmol) en 2-metil-1-propanol (5 ml). A continuación, la solución se calentó en el microondas a 130 $^{\circ}$ C durante 10 min. Se añadió hidróxido sódico (151,05 μ l; 5 M; 0,76 mmol) y la mezcla se calentó a 60 $^{\circ}$ C durante 10 min en el microondas. Se añadió cloruro de hidrógeno (151,05 μ l; 5 M; 0,76 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto sin procesar se purificó con MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN 1 H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 11,0, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,10 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,77 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL/EM (método B): 459,4 (M-H) $^-$; 461,3 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 6,04 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 61: ácido 4-{5-[2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico



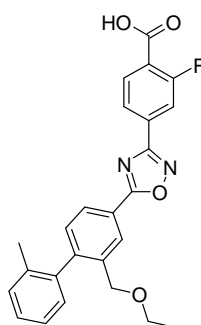
Se disolvió 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-[[metilsulfonil]oxi]metil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo, preparado como en la etapa 1 del ejemplo 58 (75 mg; 0,15 mmol) en ciclopropilmetanol (5 ml). A continuación, la solución se calentó en el microondas a 130 °C durante 10 min. Se añadió hidróxido sódico (151,05 µl; 5 M; 0,76 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 10 min en el microondas. Se añadió cloruro de hidrógeno (151,05 µl; 5 M; 0,76 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto sin procesar se purificó con MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 11,1, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1-0,91 (m, 1H), 0,46-40 (m, 2H), 0,14-0,09 (m, 2H). CL/EM (método B): 457,3 (M-H)⁺; 459,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,67 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 62: sal clorhidrato del ácido 4-{5-[2-((dimetilamino)metil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico



A una solución de 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-[[metilsulfonil]oxi]metil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il] de metilo preparada como en la etapa 1 del ejemplo 58, (75 mg; 0,15 mmol) en THF (750 µl) se añadió dimetilamina (2 M en THF, 225 µl; 0,45 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a TA. Se añadió hidróxido sódico (151,05 µl; 5 M; 0,76 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 10 min bajo radiación de microondas. Se añadió cloruro de hidrógeno (302,11 µl; 5 M; 1,51 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto sin procesar se purificó con MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,63 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,97 (sa, 1H), 3,68 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,42 (sa, 6H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 430,2 (M-H)⁺; 432,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,41 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 63: ácido 4-{5-[2-(etoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

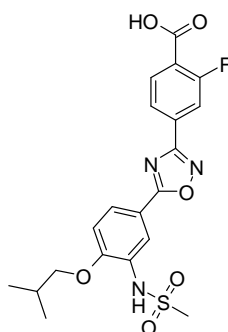


Etapla 1: 4-{5-[2-(etoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 42 (247,80 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5) y, a continuación mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,13-7,98 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,44 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 447,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,29 min (pureza: 99,8 %).

Etapa 2: ácido 4-{5-[2-(etoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

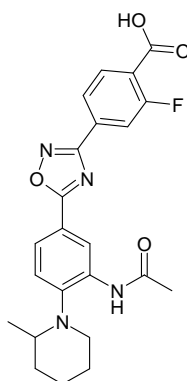
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[2-(etoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (55 mg, cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 11,2, 1,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 431,4 (M-H)⁻; 433,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,54 min (pureza: 99,6 %).

10 **Ejemplo 64: ácido 2-fluoro-4-(5-{4-isobutoxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico***Etapa 1: 2-fluoro-4-(5-{4-isobutoxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 31 (172,40 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se resuspendió en ACN, se filtró y secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,29 (sa, 1H), 8,14-8,01 (m, 4H), 7,97 (dd, J = 11,2, 1,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,14 (sept., J = 6,7 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL/EM (método B): 462,3 (M-H)⁻; 505,3 (M+ACN)⁺. HPLC (método A), tR 5,14 min (pureza: 98,6 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-(5-{4-isobutoxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-(5-{4-isobutoxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (72 mg, 93 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,61 (sa, 1H), 9,29 (sa, 1H), 8,11-7,99 (m, 4H), 7,92 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,14 (sept., J = 6,7 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 6H). CL/EM (método B): 448,3 (M-H)⁻; 450,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,44 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 65: ácido 4-{5-[3-(acetilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

30

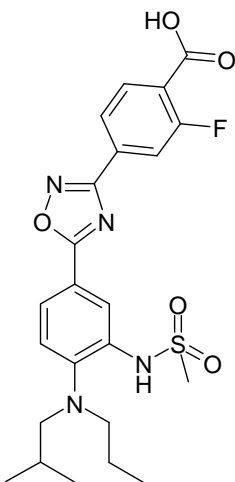
Etapa 1: 4-{5-[3-(acetilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 1 (70 mg; 0,33 mmol) y el compuesto intermedio 32 (91,17 mg; 0,33 mmol). El compuesto del título se aisló tras la trituration con MeOH como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,10 (sa, 1H), 8,88, (sa, 1H), 8,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,45 (d, 8,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,87-1,66 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 453,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,16 min (pureza: 97,5 %).

Etapa 2: ácido 4-{5-[3-(acetilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[3-(acetilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (27 mg; 0,06 mmol). Se aisló como un polvo de color blanco (22 mg; 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,58 (sa, 1H), 9,10 (sa, 1H), 8,89 (sa, 1H), 8-7,88 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,80-1,66 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 439,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,97 min (pureza: 97,5 %).

15 **Ejemplo 66: ácido 2-fluoro-4-(5-{4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico**

*Etapa 1: 2-fluoro-4-(5-{4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo*

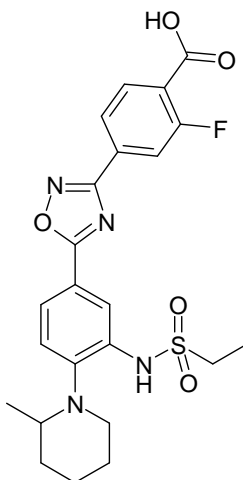
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 1 (300 mg; 1,41 mmol) y el **compuesto intermedio 33** (464,37 mg; 1,41 mmol). Se aisló tras la trituration con ACH como un polvo blanquecino. CL/EM (método B): 505,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,42 min (pureza: 67,9 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-(5-{4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-(5-{4-[isobutil(propil)amino]-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,60 (sa, 1H), 8,69 (sa, 1H), 8,11-7,98 (m, 3H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,16-3,11 (m, 5H), 3,01 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 1H), 0,86-0,80 (m, 9H). CL/EM (método B): 491,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,71 min (pureza: 94,7 %).

30

Ejemplo 67: ácido 4-{5-[3-[(etilsulfonil)amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico



Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo:

- 5 Se disolvió el compuesto intermedio 11 (12,46 g; 47,13 mmol) en DCM (200 ml) y se añadió n,n'-diciclohexilcarbodiimida (11,67 g; 56,56 mmol). A continuación se añadió el compuesto intermedio 1 (10 g; 47,13 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 12 horas. El precipitado se filtró y se evaporó el solvente para obtener un sólido amarillo. El residuo se disolvió en tolueno (300 ml) y Py (150 ml) y la solución se calentó a 130 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite pegajoso de color amarillo que se precipitó a partir de ACN obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color amarillo. CL/EM (método B): 441,3 (M+H)⁺
- 10 HPLC: tR 5,86 min (pureza: 95,1 %).

Etapa 2: 4-{5-[3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

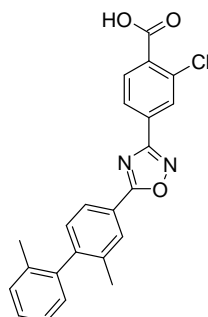
- 15 Se añadió cloruro de estaño dihidratado (20,49 g; 90,82 mmol) a una suspensión de 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (8 g; 18,16 mmol) en EtOH (80 ml) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas. La solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 8,18-7,95 (m, 3H), 7,56-7,55 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,21-7,19 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 5,32 (sa, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,21-2,92 (m, 2H), 1,88-1,22 (m, 7H), 0,88 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 411,4 (M+H)⁺; 417,2 (M-H)⁻. HPLC: tR 4,47 min (pureza: 95,6 %).
- 20

Etapa 3: 4-{5-[3-[(etilsulfonil)amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

- 25 Se resuspendió 4-{5-[3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo, obtenido en la etapa 2, (100 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de DCM/piridina (4 ml, 1:1) a la que se añadió cloruro de etanosulfonilo (30 ml; 0,4 mmol) y se calentó a 40 °C durante 48 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío, después se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). A continuación, las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa de HCl (0,1 M, 25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc:c-hex, de 0:100 a 100:0). El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 504,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,21 min (pureza: 99,4 %).

Etapa 4: ácido 4-{5-[3-[(etilsulfonil)amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

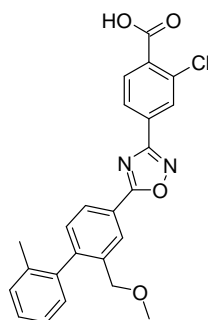
- 30 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[3-[(etilsulfonil)amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 3. Se aisló como un polvo de color amarillo claro (47 mg, 96 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,62 (sa, 1H), 8,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 3,35 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 489,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,95 min (pureza: 95,6 %).
- 35

Ejemplo 68: ácido 2-cloro-4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico**Etapa 1: 2-cloro-4-[5-(2,2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo**

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 3 (113,14 mg; 0,50 mmol) y el compuesto intermedio 34 (114,32 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método B): 419,3 (M-H)⁺; 460,3 (M+ACN)⁺. HPLC (método A), tR 6,51 min (pureza: 99,8 %).

Etapa 2: ácido 2-cloro-4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-cloro-4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,77 (sa, 1H), 8,18-8,19 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 403,3 (M-H)⁻; 405,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,68 min (pureza: 99,8 %).

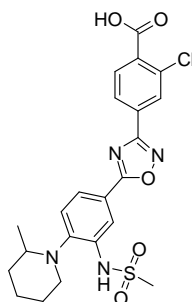
Ejemplo 69: ácido 2-cloro-4-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico**Etapa 1: 2-cloro-4-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo**

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 35, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (1076,46 mg; 4,20 mmol) y el compuesto intermedio 34 (960,27 mg; 4,20 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró obteniéndose un aceite de color parduzco que se lavó con MeOH (20 ml) obteniéndose una suspensión que se filtró para conseguir el compuesto del título como un sólido de color beis (1,5 g; 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 449,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,14 min (pureza: 97,6 %).

Etapa 2: ácido 2-cloro-4-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-cloro-4-(5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (200 ml). Se lavó con agua. La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, se lavó con ACN para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,77 (sa, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20-8,15 (m, 3H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 433,2 (M-H)⁻; 435,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,35 min (pureza: 98,5 %). Análisis de CHN: [C₂₄H₁₉N₂O₄Cl] Calculado: C66,29 %, H4,40 %, N6,44 %, Cl8,15 %; Encontrado: C66,04 %, H4,52 %, N6,49 %, Cl8,23 %.

10 **Ejemplo 70: ácido 2-cloro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico**



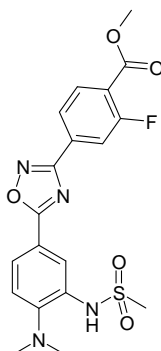
Etapa 1: 2-cloro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo

En un vial de microondas 2-5, colocado en un baño de acetona en hielo seco, se añadió THF (2 ml) y CH₃CN (2 ml) a una mezcla del compuesto intermedio 25 (156,19 mg; 0,50 mmol), el compuesto intermedio 34 (114,32 mg; 0,50 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (115,02 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a TA durante media hora, a continuación, se añadió DIEA (204,07 µl; 1,20 mmol) y la mezcla se calentó mediante radiación de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título. CL/EM (método B): 503,4 (M-H)⁻; 505,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,64 min (pureza: 100,0 %).

Etapa 2: ácido 2-cloro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-cloro-4-(5-{4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,74 (sa, 1H), 8,68 (sa, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 4H), 1,50-1,44 (m, 2H), 0,82 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 489,3 (M-H)⁻; 491,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,80 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 71: 4-(5-{4-(dimetilamino)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de metilo



Etapa 1: 4-{5-[4-(dimetilamino)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

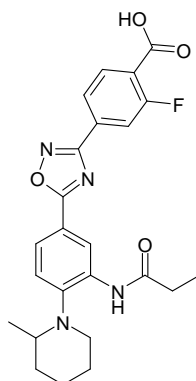
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 1 (300 mg; 1,41 mmol) y el compuesto intermedio 35 (326,90 mg; 1,56 mmol). El compuesto del título se aisló tras la trituración con MeOH como un polvo de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,99 (s, 6H). CL/EM (método B): 387,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,07 min (pureza: 98 %).

Etapa 2: 4-{5-[3-amino-4-(dimetilamino)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

A una suspensión de 4-{5-[4-(dimetilamino)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (150 mg; 0,39 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió cloruro de estaño dihidratado (438,05 mg; 1,94 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 h, después a TA durante 16 h. Después de este tiempo, la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (75 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título. CL/EM (método B): 357,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,75 min (pureza: 95,4 %).

Etapa 3: 4-{5-[4-(dimetilamino)-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

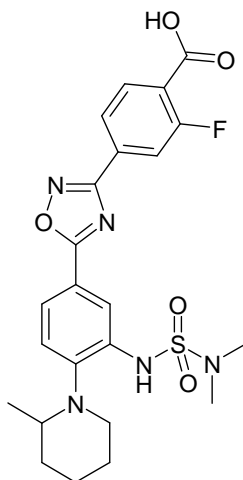
Se tomó 4-{5-[3-amino-4-(dimetilamino)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo en piridina (750 µl) y se añadió mesilcloruro (40 µl; 0,46 mmol) y se agitó a TA durante 72 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH de 100:0 a 90:10) para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo (150 mg; 88 %, 2 etapas). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,07 (sa, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,04-7,91 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,88 (s, 6H). CL/EM (método B): 435,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,33 min (pureza: 94,4 %).

Ejemplo 72: ácido 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(propionilamino)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*Etapa 1: 4-{5-[3-(propionilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo*

Se resuspendió 4-{5-[3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo, preparado como en las etapas 1 y 2 del ejemplo 67 (100 mg; 0,24 mmol) en una mezcla de DCM/piridina (4 ml, 1:1). Se añadió cloruro de propionilo (25 ml; 0,29 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 h. Transcurrido este tiempo, los solventes se eliminaron al vacío y se obtuvo en compuesto del título como un polvo blanquecino tras su trituración con MeOH (96 mg; 83 %). CL/EM (método B): 467,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,69 min (pureza: 93,6 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(propionilamino)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

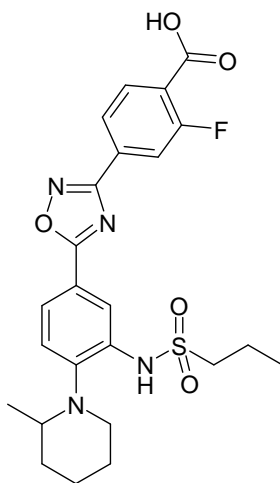
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[3-(propionilamino)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo (80 mg; 0,17 mmol) obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color blanco (68,60 mg; 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,59 (sa, 1H), 9,10 (sa, 1H), 8,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 8,03-8 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,51-2,48 (m, 2H), 1,84-1,46 (m, 6H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 453,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,46 min (pureza: 100,0 %).

Ejemplo 73: ácido 4-{5-[3-[[dimetilamino]sulfonil]amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico*Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo*

5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 1 del ejemplo 67, pero partiendo de 4-{5-[3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo preparado como en las etapas 1 y 2 del ejemplo 67 (100 mg; 0,24 mmol) y cloruro de dimetilsulfamilo (63 μ l; 0,6 mmol). El compuesto del título se aisló tras la trituración con MeOH como un polvo de color marrón. CL/EM (método B): 518,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,21 min (pureza: 99,3 %).

10 *Etapa 2: ácido 4-{5-[3-[[dimetilamino]sulfonil]amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (10 mg; 0,02 mmol). Se aisló como un polvo blanquecino. CL/EM (método B): 504,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,41 min (pureza: 95,3 %).

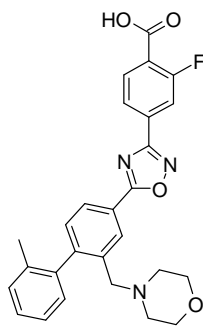
Ejemplo 74: ácido 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[[propilsulfonil]amino]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*Etapa 1: 4-{5-[3-[[propilsulfonil]amino]-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo*

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 1 del ejemplo 67, pero partiendo de 4-{5-[3-amino-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo, preparado como en las etapas 1 y 2 del ejemplo 67 (200 mg; 0,49 mmol) y cloruro de 1-propanosulfonilo (280 mg; 2 mmol). El compuesto del título se obtuvo con un polvo de color amarillo tras la cromatografía en columna (EtOAc:cHex de 10:90 a 100:0). CL/EM (método B): 517,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,37 min (pureza: 96,5 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-(5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-[(propilsulfonil)amino]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-nitrofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (10 mg; 0,02 mmol). Se aisló como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,60 (sa, 1H), 8,62 (sa, 1H), 8,21 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 6H), 1,52-1,40 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 503,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,57 min (pureza: 94,1 %).

Ejemplo 75: sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

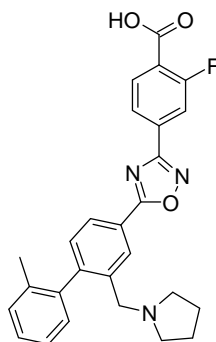


Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

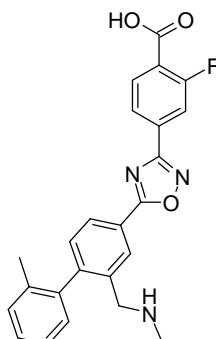
A una solución de 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-[(metilsulfonil)oxi]metil]bifenil-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 59 (100 mg; 0,2 mmol) en THF (750 μl) se añadió morfolina (90 μl, 2 mmol). La reacción se calentó a 130 °C durante 20 min bajo radiación de microondas. Los solventes se concentraron y se añadió DCM (20 ml). Se lavó con HCl 0,1 M. La capa orgánica se secó a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (sa, 1H), 8,16-8,04 (m, 3H), 8,01 (dd, J = 11,2, 1,1 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,66-3,63 (m, 4H), 3,35 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,32 (sa, 4H), 2,07 (s, 3H). CL/EM (método B): 488,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,02 min (pureza: 99,0 %).

Etapa 2: sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

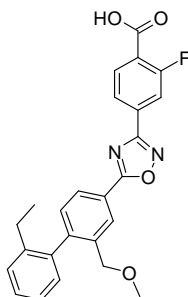
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y la mezcla sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹⁹F (DMSO-d₆, 300 MHz) δ -75,75 ppm. CL/EM (método B): 472,3 (M-H)⁻; 474,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,87 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 76: sal clorhidrato del ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

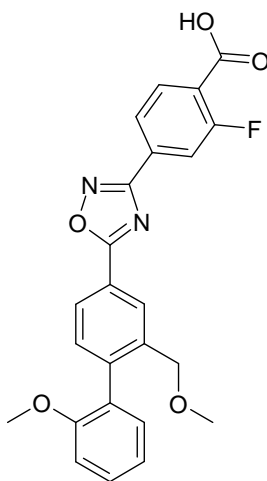
5 A una solución de 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-[[metilsulfonyl]oxi]metil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il] de metilo obtenida en la etapa 1 del ejemplo 59 (75 mg; 0,15 mmol) en THF (750 μ l) se añadió pirrolidina (37,83 μ l; 0,45 mmol). La reacción se calentó a 130 °C durante 10 min bajo radiación de microondas. Se añadió hidróxido sódico (241,68 μ l; 5 M; 1,21 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 10 min en el microondas. Se añadió cloruro de hidrógeno (241,68 μ l; 5 M; 1,21 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto sin procesar se purificó con MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,37 (sa, 1H), 3,97 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,10-2,87 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 4H). RMN ¹⁹F (DMSO-d₆, 300 MHz) δ -109,03 ppm. CL/EM (método B): 456,3 (M-H)⁻; 458,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,72 min (pureza: 98,7 %).

Ejemplo 77: sal clorhidrato del ácido 2-fluoro-4-(5-{2'-metil-2-[(metilamino)metil]bifenil-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

20 A una solución de 2-fluoro-4-[5-(2'-metil-2-[[metilsulfonyl]oxi]metil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il] benzoato de metilo, obtenida en la etapa 1 del ejemplo 59 (75 mg; 0,15 mmol) en THF (750 μ l) se añadió metilamina (41 % en agua) (39,01 μ l; 0,45 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a TA. Se añadió hidróxido sódico (151,05 μ l; 5 M; 0,76 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 10 min bajo radiación de microondas. Se añadió cloruro de hidrógeno (302,11 μ l; 5 M; 1,51 mmol) y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El producto sin procesar se purificó con MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 11,0, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). CL/EM (método B): 416,3 (M-H)⁻; 418,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,36 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 78: ácido 4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 80. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (150 ml). Se lavó con agua. A continuación la fase acuosa se acidificó con HCl 5 M hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con una solución sat. de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (920 mg; 79 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,62 (sa, 1H), 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,40 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,47-2,22 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 431,2 (M-H)⁺; 433,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,39 min (pureza: 99,2 %). Análisis de CHN: [C₂₅H₂₁N₂O₄F] Calculado: C69,44 %, H4,89 %, N6,48 %; Encontrado: C69,09 %, H4,96 %, N6,45 %.

Ejemplo 79: ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**Etapa 1: 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo:**

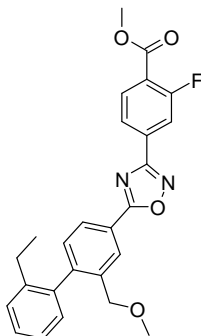
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 1 (0,50 g; 2,36 mmol) y el compuesto intermedio 37 (0,64 g; 2,59 mmol). El compuesto del título se aisló tras la trituración con ACN como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 8-7,92 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (s, 3H). CL/EM (método B): 423,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,91 min (pureza: 98,5 %).

Etapa 2: 2-fluoro-4-{5-[2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

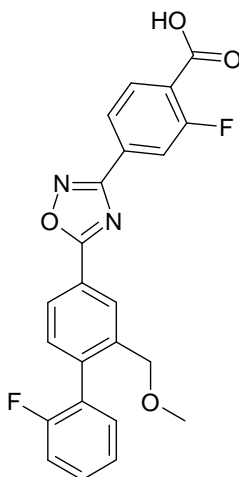
El compuesto del título se preparó siguiendo en procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del compuesto intermedio 5 pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (50 mg; 0,12 mmol) y 2-(2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30,5 mg; 0,13 mmol) (130°C durante 10 min bajo radiación de microondas). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (c-Hex:EtOAc, de 100:0 a 20:80) proporcionó el compuesto del título como un polvo de color amarillo. CL/EM (método B): 449,2 (M+H)⁺.

Etapa 3: ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajos descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 2. Se aisló como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,6 (sa, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). CL/EM (método B): 435,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,9 min (pureza: 92,4 %).

Ejemplo 80: 4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 35, pero partiendo del compuesto intermedio 36 (1135,37 mg; 4,20 mmol) y el compuesto intermedio 1 (891,15 mg; 4,20 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró obteniéndose un aceite de color amarillo. Este se precipitó en ACN. Se eliminó el solvente y el residuo sólido se lavó con MeOH, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 8,18-7,99 (m, 4H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,50-2,28 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 447,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,14 min (pureza: 99,5 %).

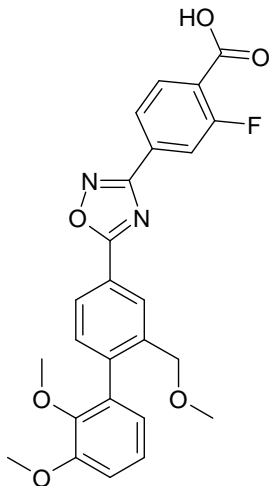
Ejemplo 81: ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo**

20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (100 mg; 0,24 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (66 mg; 0,47 mmol). Se aisló como un polvo blanquecino. CL/EM (método B): 437,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,70 min (pureza: 97,9 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,48 (m, 1H), 8,28-8,10 (m, 4H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,35-7,18 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). CL/EM (método B): 421,2 (M-H)⁺. HPLC (método A), tR 4,97 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 82: ácido 4-{5-[2',3'-dimetoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico



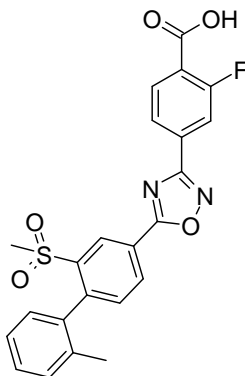
Etapa 1: 4-{5-[2',3'-dimetoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (100 mg; 0,24 mmol) y ácido 2,3-dimetoxibencenoborónico (86 mg; 0,47 mmol). Se aisló como un polvo blanquecino. CL/EM (método B): 479,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,12 min (pureza: 94,2 %).

Etapa 2: ácido 4-{5-[2',3'-dimetoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[2',3'-dimetoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,27 (s, 3H). CL/EM (método B): 465,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,85 min (pureza: 95,1 %).

Ejemplo 83: ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



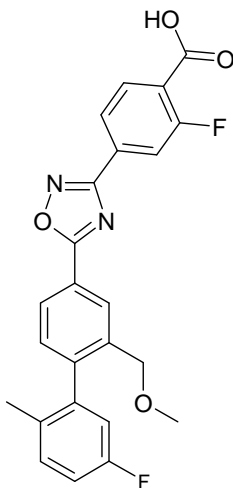
Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 38 (159,69 mg; 0,55 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5 al 5/5). A continuación, se resuspendió en MeCN y se filtró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método B): 467,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,24 min (pureza: 99,7 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (110 mg; 0,24 mmol). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (90,6 mg; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,64 (sa, 1H), 8,84 (d, J=1,8Hz, 1H), 8,54 (dd, J=1,8, 7,8Hz, 1H), 8,17-7,96 (m, 3H), 7,66 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,45-7,27 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). CL/EM (método B): 451,2 (M-H); 453,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,96 min (pureza: 97,8 %).

Ejemplo 84: ácido 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



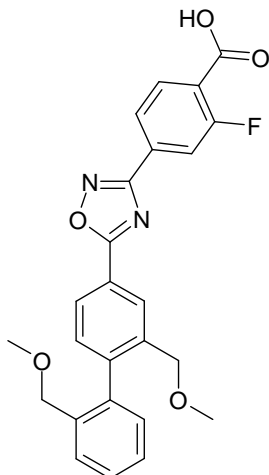
Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (100 mg; 0,24 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico (73 mg; 0,47 mmol). Se aisló como un polvo blanquecino. HPLC (método A), tR 6,49 min (pureza: 96,9 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[2',3'-dimetoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,61 (sa, 1H), 8,34-8,33 (m, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 4,25 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). CL/EM (método B): 437,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,71 min (pureza: 95,9 %).

30

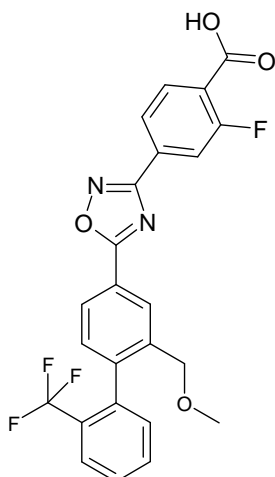
Ejemplo 85: ácido 4-{5-[2,2'-bis(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico*Etapa 1: 4-{5-[2,2'-bis(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo*

5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (100 mg; 0,24 mmol) y ácido (2-metoximetilfenil)borónico (78 mg; 0,47 mmol). Se aisló como un polvo blanquecino. CL/EM (método B): 463,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,15 min (pureza: 97,1 %).

Etapa 2: ácido 4-{5-[2,2'-bis(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[2,2'-bis(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,61 (sa, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 4,23 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12 (s, 3H). CL/EM (método B): 449,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 100,0 %).

15

Ejemplo 86: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo*

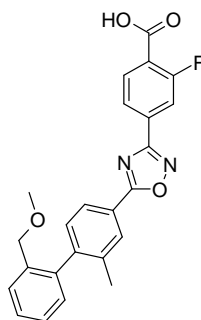
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (25 mg; 0,06 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (22 mg; 0,12 mmol).

Se aisló como un polvo de color beis. CL/EM (método B): 487,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,44 min (pureza: 82,4 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

- 5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,59 (sa, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 2H), 4,21 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H). CL/EM (método B): 473,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,69 min (pureza: 86,5 %).

10 **Ejemplo 87: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**



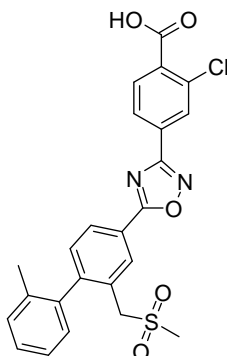
Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 39 (153,78 mg; 0,60 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,14 (sa, 1H), 8,10-8,03 (m, 3H), 8 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). CL/EM (método B): 433,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,08 min (pureza: 98,3 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). El precipitado resultante se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (88 mg, 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,61 (sa, 1H), 8,17 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,13-8,02 (m, 3H), 7,96 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). CL/EM (método B): 417,2 (M-H)⁻; 419,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,38 min (pureza: 98,2 %).

Ejemplo 88: ácido 2-cloro-4-{5-[2-metil-2-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

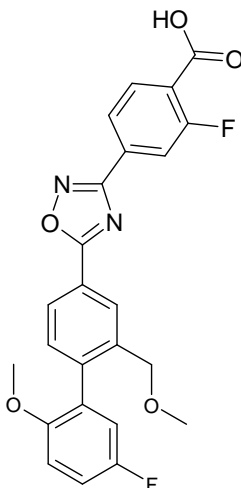


Etapa 1: 2-cloro-4-(5-{2'-metil-2-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 40 (182,62 mg; 0,60 mmol) y el compuesto intermedio 34 (114,32 mg; 0,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 1/1), obteniéndose el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). CL/EM (método B): 495,2 (M-H)⁻; 497,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,51 min (pureza: 99,6 %).

Etapa 2: ácido 2-cloro-4-(5-{2'-metil-2-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-cloro-4-(5-{2'-metil-2-[(metilsulfonil)metil]bifenil-4-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (119 mg, 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,78 (sa, 1H), 8,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). CL/EM (método B): 481,2 (M-H)⁻; 483,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,80 min (pureza: 99,4 %).

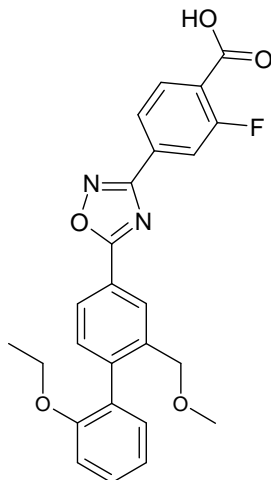
Ejemplo 89: ácido 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo*

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (150 mg; 0,35 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (91 mg; 0,53 mmol). Se aisló como un polvo de color amarillo. CL/EM (método B): 467,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,18 min (pureza: 76,1 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[5'-fluoro-2'-metoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,60 (sa, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 4,29 (sa, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 3H). CL/EM (método B): 453,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,41 min (pureza: 90,7 %).

35

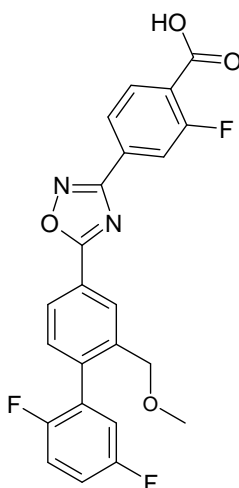
Ejemplo 90: ácido 4-{5-[2'-etoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico*Etapa 1: 4-{5-[2'-etoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo*

5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (150 mg; 0,35 mmol) y ácido 2-etoxifenilborónico (88 mg; 0,53 mmol). Se aisló como un polvo de color amarillo. CL/EM (método B): 463,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,41 min (pureza: 98,5 %).

Etapa 2: ácido 4-{5-[2'-etoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[2'-etoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,60 (sa, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,04 (c, J = 7Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7Hz, 3H). CL/EM (método B): 449,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,64 min (pureza: 97,1 %).

15

Ejemplo 91: ácido 4-{5-[2',5'-difluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico*Etapa 1: 4-{5-[2',5'-difluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo*

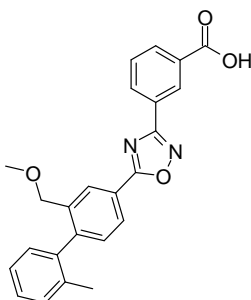
20 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (150 mg; 0,35 mmol) y ácido 2,5-difluorofenilborónico (84 mg; 0,53 mmol). Se aisló como un polvo de color amarillo. CL/EM (método B): 455,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,21 min (pureza: 100,0 %).

Etapa 2: ácido 4-{5-[2',5'-difluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico

- 5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[2'-etoxi-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (m, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 3,27 (s, 3H). CL/EM (método B): 441,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,46 min (pureza: 94,3 %).

10 **Ejemplo 92: ácido 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**



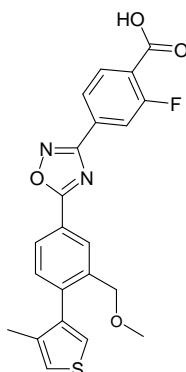
Etapa 1: 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (128,15 mg; 0,5 mmol) y 3-[(E)-amino(hidroxiimino)metil]benzoato de metilo, preparado como se describe en el documento US2004/204461 a partir de 3-cianobenzoato de metilo (Maybridge; RCJ00610EA (97 mg; 0,5 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5 al 5/5).
20 A continuación, se resuspendió en MeCN y se filtró obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método B): 415,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,48 min (pureza: 96,2 %).

Etapa 2: ácido 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (110 mg; 0,24 mmol). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 N (15 ml) y agua (15 ml) y se secó sobre MgSO₄, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,39 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 2H), 8,23-8,16 (m, 2H), 7,77 (t, J=8,1Hz, 1H), 7,47-7,25 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,22 (d, J=12,2Hz, 1H), 4,18 (d, J=12,2Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 399,2 (M-H)⁻; 401,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,19 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 93: ácido 2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

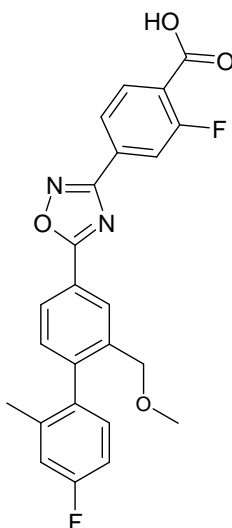


Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (150 mg; 0,35 mmol) y ácido 4-metil-3-tiofenoborónico (55,62 mg; 0,39 mmol). Se aisló como un polvo de color amarillo. CL/EM (método B): 439,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

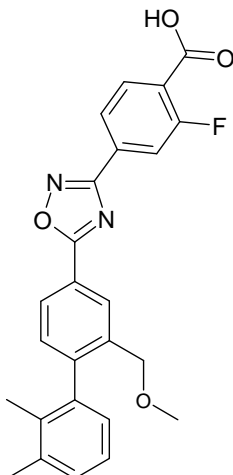
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(4-metil-3-tienil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,61 (sa, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 425,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,60 min (pureza: 95,4 %).

Ejemplo 94: ácido 2-fluoro-4-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (150 mg; 0,35 mmol) y ácido 4-fluoro-2-metilbenocenoborónico (82 mg; 0,53 mmol). Se aisló como un polvo de color amarillo. CL/EM (método B): 451,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

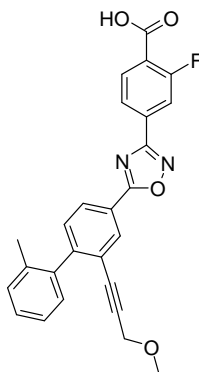
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,62 (sa, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,09 (m, 3H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 437,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,74 min (pureza: 94,1 %).

Ejemplo 95: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2',3'-dimetilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*Etapa 1: 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2',3'-dimetilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo*

5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (300 mg; 0,71 mmol) y ácido 2,3-dimetilbencenoborónico (117 mg; 0,78 mmol). Se aisló como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 447,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2',3'-dimetilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,62 (sa, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). CL/EM (método B): 433,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,74 min (pureza: 98,8 %).

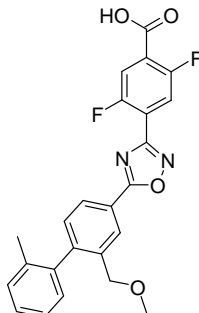
Ejemplo 96: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 41 (134,56 mg; 0,48 mmol; 1,20 eq.). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose un aceite de color amarillo. Se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió THF (1 ml) y NaOH (50 μl; 0,25 mmol; solución 5 M). Tras una noche en agitación a TA, se concentraron los solventes y el material sin procesar se purificó mediante MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (10 mg, 6 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 11,1, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (d,

25

J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). CL/EM (método B): 441,2 (M-H)⁻; 443,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,21 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 97: ácido 2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



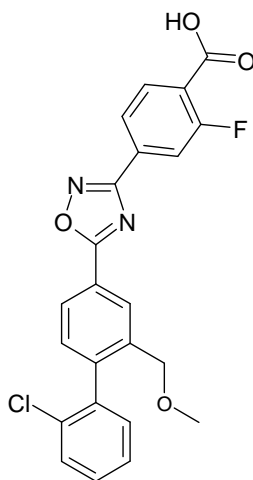
5 **Etapa 1: 2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo**

Se añadió cloruro de oxalilo (190,39 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) a una suspensión del compuesto intermedio 28 (143,64 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DMF (cat.) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. Tras la evaporación hasta sequedad, el residuo se recogió en THF (2 ml) y se añadió a una solución del compuesto intermedio 52 (108,62 mg; 0,50 mmol; 1 eq.) y DIEA (193,87 mg; 1,50 mmol; 3 eq.) en THF (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 150°C durante 30 minutos con el microondas. Se filtró a continuación a través de una columna SPE-NH₂, que se lavó adicionalmente con THF. Tras la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (C-Hex/EtOAc 9:1 hasta 5:5), obteniéndose el producto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método B): 451,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,0 min (pureza: 89,6 %).

Etapa 2: ácido 2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (40 mg; 0,09 mmol; 1 eq.). Se aisló como un sólido de color beis amarillento. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,92 (sa, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,17 (d, J=1,8Hz, 1H), 8,05 (dd, J=5,3, 10,3Hz, 1H), 7,90 (dd, J=5,8, 10,3Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,40-7,11 (m, 4H), 4,22 (d, J=12,8Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,8Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 435,2 (M-H)⁻; 437,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,05 min (pureza: 99,8 %).

Ejemplo 98: ácido 4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico



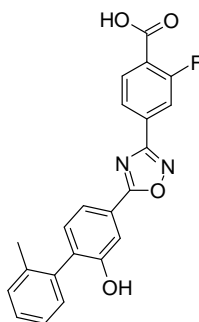
Etapa 1: 4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 79, pero partiendo de 4-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 79 (300 mg; 0,71 mmol) y ácido 2-clorobenzenoborónico (122 mg; 0,78 mmol). Se aisló como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 453,1 (M+H)⁺.

5 **Etapa 2: ácido 4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoico**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,64 (sa, 1H), 8,34-8,33 (m, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 8,12-7,94 (m, 3H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 4,30 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H). CL/EM (método B): 439,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,11 min (pureza: 97,8 %).

Ejemplo 99: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-hidroxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



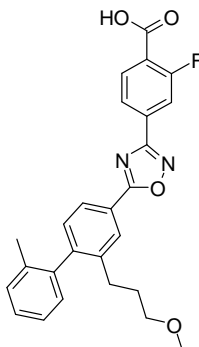
Etapa 1: 2-fluoro-4-[5-(2-hidroxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 43 (456,49 mg; 2 mmol). Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5), obteniéndose el compuesto del título. CL/EM (método B): 403,2 (M-H)⁻; 405,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 82,6 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-hidroxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

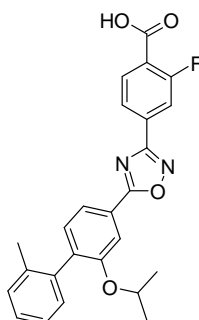
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-[5-(2-hidroxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y el producto sin procesar se purificó mediante MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,61 (sa, 1H), 10,20 (sa, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H). CL/EM (método B): 389,2 (M-H)⁻; 391,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,67 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 100: ácido 2-fluoro-4-[5-[2-(3-metoxipropil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



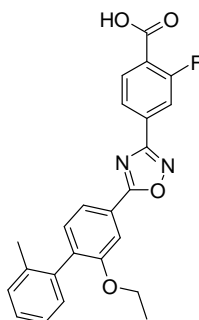
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 44 (156,40 mg; 0,55 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-hex/EtOAc: 9,5/0,5). Este último se saponificó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2-(3-metoxipropil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo, sin aislar. Los solventes se concentraron y el producto sin procesar se purificó mediante MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,62 (sa, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13-8,04 (m, 3H), 7,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,66-1,61 (m, 2H). CL/EM (método B): 445,3 (M-H)⁻; 447,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 101: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-isopropoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico



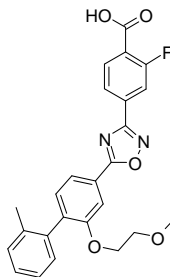
A una solución del ejemplo 99 (75 mg; 0,19 mmol) en DMF (1,12 ml) se añadió carbonato de potasio (56,39 mg; 0,41 mmol) y 2-bromopropano (38,31 μl; 0,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo radiación de microondas a 130 °C durante 30 min. Se añadió hidróxido sódico (185,46 μl; 5 M; 0,93 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 min. Se añadió ácido clorhídrico (315,28 μl; 5 M; 1,58 mmol). Se añadió EtOAc (3 x 2 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación del solvente, el producto sin procesar se inyectó en MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,73 (sept., J = 5,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,19 (s, 6H). CL/EM (método B): 431,3 (M-H)⁻; 433,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,59 min (pureza: 98,1 %).

Ejemplo 102: ácido 4-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

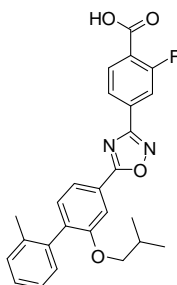


A una solución del ejemplo 99 (75 mg; 0,19 mmol) en DMF (1,12 ml), se añadió carbonato de potasio (56,39 mg; 0,41 mmol) y bromoetano (55,37 μl; 0,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo radiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió hidróxido sódico (185,46 μl; 5 M; 0,93 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 min bajo radiación de microondas. Se añadió ácido clorhídrico (315,28 μl; 5 M; 1,58 mmol). Se añadió EtOAc (3 x 2 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación del solvente, el producto sin procesar se inyectó en MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,63 (sa, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,96 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,19 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 417,3 (M-H)⁻; 419,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,38 min (pureza: 99,3 %).

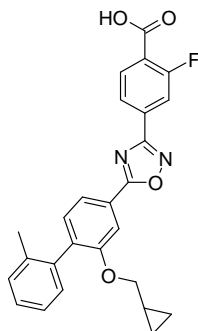
35

Ejemplo 103: ácido 2-fluoro-4-[5-[2-(2-metoxietoxi)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

5 A una solución del ejemplo 99 (100 mg; 0,25 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió carbonato de potasio (136,70 mg; 0,99 mmol) y éter metílico de 2-bromoetil (92,95 μ l; 0,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo radiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió hidróxido sódico (247,28 μ l; 5 M; 1,24 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 min bajo radiación de microondas. Se añadió ácido clorhídrico (544,02 μ l; 5 M; 2,72 mmol). Se añadió EtOAc (3 x 2 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación del solvente, el producto sin procesar se inyectó en MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,62 (sa, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,26-4,25 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). CL/EM (método B): 447,2 (M-H)⁻; 449,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,10 min (pureza: 98,8 %).

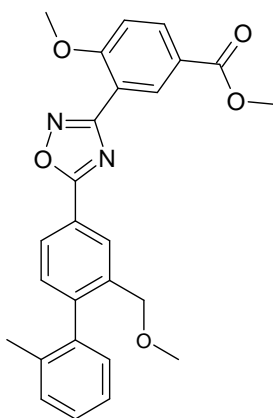
Ejemplo 104: ácido 2-fluoro-4-[5-(2-isobutoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico

15 A una solución del ejemplo 99 (100 mg; 0,25 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió carbonato de potasio (136,70 mg; 0,99 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (107,56 μ l; 0,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió hidróxido sódico (247,28 μ l; 5 M; 1,24 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 min. Se añadió ácido clorhídrico (544,02 μ l; 5 M; 2,72 mmol). Se añadió EtOAc (3 x 2 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación del solvente, el producto sin procesar se inyectó en MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,62 (sa, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H), 7,98 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL/EM (método B): 445,3 (M-H)⁻; 447,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,91 min (pureza: 98,0 %).

Ejemplo 105: ácido 4-[5-[2-(ciclopropilmetoxi)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzoico

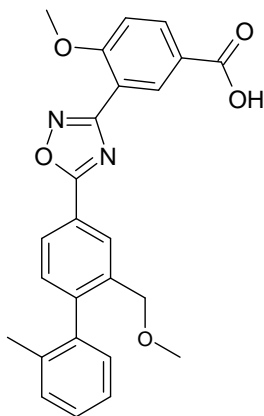
5 A una solución del ejemplo 99 (100 mg; 0,25 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió carbonato de potasio (136,70 mg; 0,99 mmol) y (bromometil)ciclopropano (96,07 µl; 0,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió hidróxido sódico (247,28 µl; 5 M; 1,24 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 min. Se añadió ácido clorhídrico (544,02 µl; 5 M; 2,72 mmol). Se añadió EtOAc (3 x 2 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación del solvente, el producto sin procesar se inyectó en MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,62 (sa, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,97 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,16-1,06 (m, 1H), 0,49 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,27 (d, J = 4,1 Hz, 2H). CL/EM (método B): 443,3 (M-H)⁻; 445,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,58 min (pureza: 98,8 %).

Ejemplo 106: 4-metoxi-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

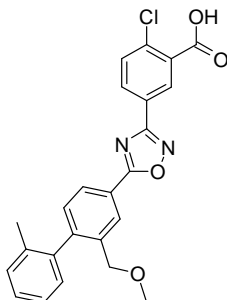


15 A una solución del compuesto intermedio 28 (149,42 mg; 0,58 mmol) y n-etildiisopropilamina (198,29 µl; 1,17 mmol) en DMF anhidro (2 ml) y enfriado a 0 °C, se añadió HATU (221,67 mg; 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Transcurrido este tiempo, se añadieron el compuesto intermedio 53 (100 mg; 0,60 mmol) y DIEA (0,10 ml) en DMF anhidro (1 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se repartió entre agua y Et₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cHex/EtOAc de 9:1 a 8:2), lo que proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 445,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,01 min (pureza: 96,5 %).

Ejemplo 107: ácido 4-metoxi-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



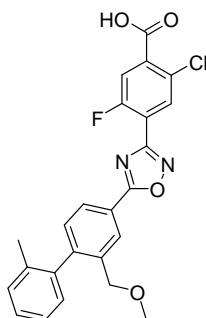
25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-metoxi-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 106 (77 mg; 0,17 mmol). Se aisló como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,02 (sa, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,42-7,26 (m, 5H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 431,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,80 min (pureza: 97,2 %).

Ejemplo 108: ácido 2-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**Etapa 1: 2-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del **ejemplo 4**, pero partiendo del **compuesto intermedio 28** (461,34 mg; 1,80 mmol) y el **compuesto intermedio 54** (342,95 mg; 1,50 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (10 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (10 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,28-4,19 (m, 2H), 4 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). CL/EM (método B): 449,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,10 min (pureza: 96,0 %).

Etapa 2: ácido 2-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

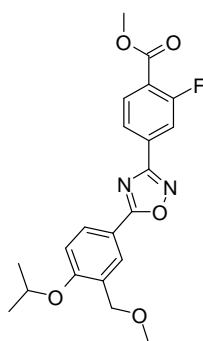
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **ejemplo 4**, pero partiendo de 2-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió agua (15 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (198 mg, 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,81 (sa, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 433,2 (M-H)⁻; 435,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 97,4 %).

Ejemplo 109: ácido 2-cloro-5-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**Etapa 1: 2-cloro-5-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo**

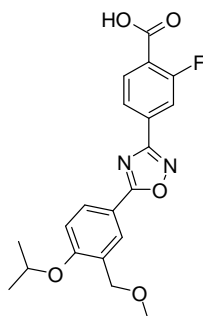
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del **ejemplo 4**, pero partiendo del **compuesto intermedio 28** (230,67 mg; 0,90 mmol) y el **compuesto intermedio 55** (184,97 mg; 0,75 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1). El sólido blanco se lavó con MeOH obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,44-8,43 (m, 1H), 8,35 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). CL/EM (método B): 467,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,09 min (pureza: 98,8 %).

Etapa 2: ácido 2-cloro-5-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

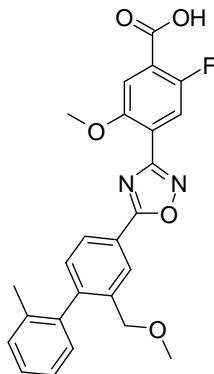
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **ejemplo 4**, pero partiendo de 2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 M y una solución sat. de NaCl. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (32 mg, 94 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 14,05 (sa, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 451,2 (M-H)⁻; 453,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 110: 2-fluoro-4-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del **ejemplo 4**, pero partiendo del **compuesto intermedio 56** (201,83 mg; 0,90 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1) obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,11-7,95 (m, 4H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,71 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 6H). CL/EM (método B): 401,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,53 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 111: ácido 2-fluoro-4-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

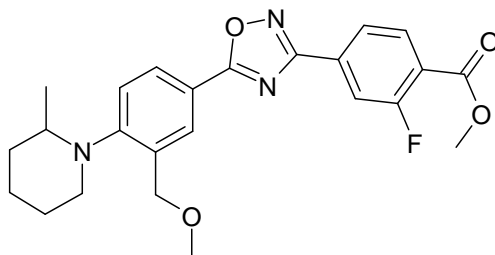
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **ejemplo 4**, pero partiendo del **ejemplo 110**. Los solventes se concentraron y se añadió agua (5 ml). Se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (84 mg, 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,59 (sa, 1H), 8,12-8,06 (m, 3H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,34 (d, J = 5,8 Hz, 6H). CL/EM (método B): 385,2 (M-H)⁻; 387,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,76 min (pureza: 100,0 %).

Ejemplo 112: ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*Etapa 1: 2-fluoro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del **ejemplo 4**, pero partiendo del **compuesto intermedio 28** (78,31 mg; 0,31 mmol) y el **compuesto intermedio 57** (74 mg; 0,31 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1). El sólido blanco se lavó con MeOH obteniéndose el compuesto del título como un polvo blanquecino. CL/EM (método B): 463,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 6,16 min (pureza: 97,9 %).

Etapa 2: ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

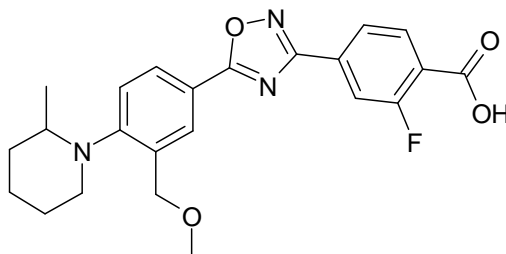
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **ejemplo 4**, pero partiendo de 2-fluoro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 M y una solución sat. de NaCl. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,70 (sa, 1H), 8,31 (sa, 1H), 8,17 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,10 (m, 4H), 4,21 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 447,2 (M-H)⁻; 449,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 5,44 min (pureza: 97,5 %).

Ejemplo 113: 2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

Se preparó una solución del **compuesto intermedio 58** (325 mg; 1,24 mmol) y DIEA (0,42 ml; 2,48 mmol) en DMF anhídrido (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HATU (470 mg; 1,24 mmol) de una vez y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió el **compuesto intermedio 1** (250 mg, 1,18 mmol) de una vez. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y, después, a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml) y después se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Las capas acuosas se extrajeron con Et₂O (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió con tolueno (7,5 ml) y piridina (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, después se diluyó con Et₂O (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Las capas acuosas se extrajeron con Et₂O (25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ¹H

(CDCl₃, 300 MHz): d= 8,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,11-7,97 (m, 4H), 7,27 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,91 (d, J= 6,3 Hz, 3H). CL/EM (método A): 440,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 4,12 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 114: ácido 2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico



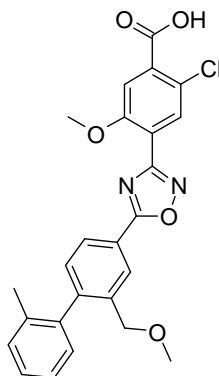
5

Se añadió una solución acuosa de NaOH 5 N (0,52 ml; 2,62 mmol) a una suspensión de 2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo (230 mg; 0,52 mmol, obtenido en el **ejemplo 113**) en MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N hasta pH = 4 y se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3x) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,79 min (pureza: 99,5 %). CL/EM, M+(ESI): 426,2, M-(ESI): 424,3.

10

RMN 1H (CDCl₃): d= 8,34 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,8, 7,5 Hz, 1H), 8,11-8,01 (m, 3H), 7,27 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J= 12,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J= 12,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 0,91 (d, J= 6,2 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 115: ácido 2-cloro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico**



Etapas 1: 2-cloro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del **ejemplo 4**, pero partiendo del **compuesto intermedio 28** (99,09 mg; 0,39 mmol) y el **compuesto intermedio 59** (100 mg; 0,39 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1). El sólido blanco se lavó con MeOH obteniéndose el compuesto del título como un polvo blanquecino. CL/EM (método B): 479,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,86 min (pureza: 98,1 %).

20

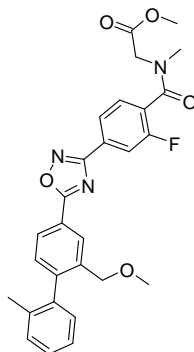
25 *Etapas 2: ácido 2-cloro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del **ejemplo 4**, pero partiendo de 2-cloro-5-metoxi-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo obtenido en la etapa 1 (64 mg; 0,13 mmol). Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con HCl 1 M y una solución sat. de NaCl. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (45,1 mg; 75 %). RMN 1H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,82 (sa, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, J =

30

8,0 Hz, 1H), 7,40-7,11 (m, 4H), 4,21 (d, J=12,7Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 463,2 (M-H)⁻; 465,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,6 min (pureza: 96,6 %).

Ejemplo 116: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-N-metilglicinato de metilo

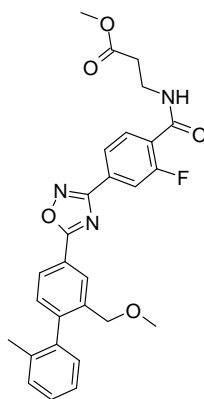


5

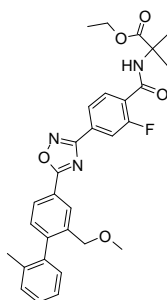
A una solución del ejemplo 35 (2170 mg; 5,2 mmol) en DCM seco (40 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1316 μ l; 15,6 mmol) seguido de DMF seco (40 μ l). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y se concentró para obtener cloruro de 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoilo como un polvo de color blanco (2300 mg, 100 %).

- 10 Se hidrató una resina de poliestireno morfolinometilo de alta carga (Nova Biochem; 35,77 mg; 0,14 mmol); 3,9 mmol/g) en THF seco (1 ml) con una cantidad catalítica de DMF. Se añadió cloruro de 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoilo (25 mg; 0,06 mmol) seguido de clorhidrato de éster metílico de sarcosina (15,98 mg; 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Se añadió resina de isocianato Si-NCO (Argonaut, 97 mg; 1,5 eq; 1,7 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se filtró a través de una
- 15 columna SAX (2 g) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 504,2 (M+H)⁺ HPLC (método A) tR: 5,39 min (pureza: 97 %).

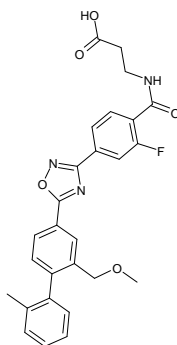
Ejemplo 117: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de metilo



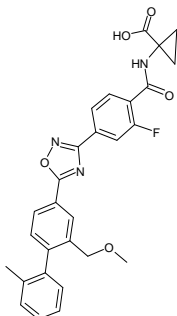
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 116**, partiendo de clorhidrato del éster metílico de beta-alanina. El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo. CL/EM (método B): 504,2 (M+H)⁺, 502,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,14 min (pureza: 85,4 %).

Ejemplo 118: 1-[(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]-ciclopropanocarboxilato de etilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 116**, partiendo de clorhidrato del éster etílico del ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico y el compuesto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/cHex). El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,42 (m, 1H), 8,25 (t, 1H, J=7,9 Hz), 8,16 (dd, J=1,9, 7,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=1,5, 8,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=1,4, 12,5 Hz, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 7,12 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,18 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 530,2 (M+H)⁺ 528,3 (M-H)⁻ HPLC (método A) tR: 5,37 min (pureza: 95,9 %).

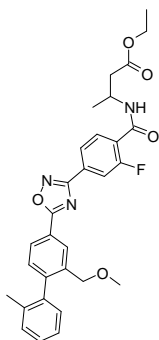
Ejemplo 119: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alanina

15 A una solución del **ejemplo 117** (1860 mg; 3,69 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió hidróxido sodico (3,69 ml; 5 M; 18,5 mmol) en H₂O. La reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó 3 veces con HCl 1 M. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (1490,0 mg; 82 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,58 (m, 1H), 8,33 (sa, 1H), 8,18 (dd, J=1,7 Hz, 8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=1,7 Hz, 8 Hz, 1H), 7,95 (d, J=10,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 490,3 (M+H)⁺, 488,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,83 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 120: ácido 1-[(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]-ciclopropanocarboxílico

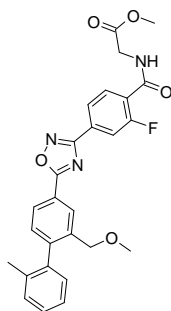
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 119** partiendo del **ejemplo 118**. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (16 mg; 70 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,50 (sa, 1H), 9,06 (sa, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,18 (dd, J=1,9, 8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J=1,5, 8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=1,5, 10,4 Hz, 1H), 7,82 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,14 (m, 2H). CL/EM (método B): 502,2 (M+H)⁺, 500,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,74 min (pureza: 93,2 %).

Ejemplo 121: 3-[(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]-butanoato de etilo

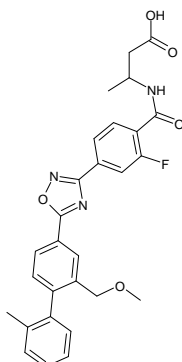


A una solución de cloruro de 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoílo, preparada como en el **ejemplo 116** (75 mg; 0,17 mmol) en THF seco se añadió DIEA (103 µl; 0,60 mmol) seguido de etil-3-aminobutirato (45 mg; 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h 30 min a TA. El solvente se eliminó después al vacío y el material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/cHex) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (82 mg, 89 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,42 (m, 1H), 8,23 (t, J=8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=1,9, 8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=1,3, 12,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 7,12 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,19 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3H). UPLC/MS: 532,3 (M+H)⁺, 530,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,52 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 122: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)glicinato de metilo



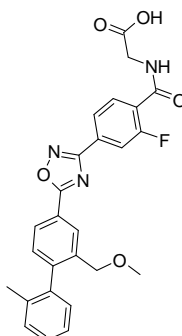
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 121** partiendo de clorhidrato del éster metílico de glicina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color naranja. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,42 (m, 1H), 8,25 (t, J=8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=1,9 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=1,5, 7,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=1,4, 12,4 Hz, 1H), 7,39-7,22 (m, 5H), 7,12 (m, 1H), 4,30 (d, J=4,8 Hz, 2H), 4,22 (d, J=2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 490,2 (M+H)⁺, 488,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,22 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 123: ácido 3-[(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-amino]butanoico

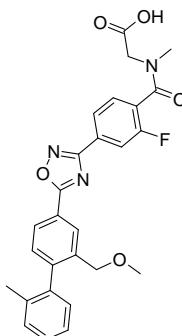
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 119** partiendo del **ejemplo 121**. El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco.

RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,42 (m, 1H), 8,24 (t, J=8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=1,6, 7,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=1,5 Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,42-7,22 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,76 (d, J=5,1 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,43 (d, J=7 Hz, 3H). CL/EM (método B): 504,2 (M+H)⁺, 502,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,77 min (pureza: 97,4 %).

10 **Ejemplo 124: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)glicina**

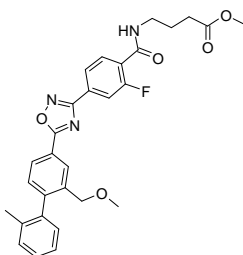


15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 119** partiendo del **ejemplo 122**. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,19 (dd, J=1,9 Hz, 8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J=1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=1,5 Hz, 11 Hz, 1H), 7,91 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8 Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J=6 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 476,1 (M+H)⁺, 474,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,63 min (pureza: 99,9 %).

Ejemplo 125: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-N-metilglicina

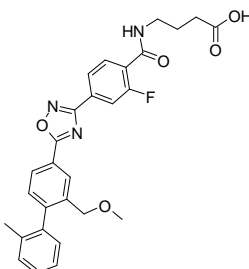
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 119** partiendo del **ejemplo 116**. El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,10-7,92 (m, 2H), 7,68-7,50 (m, 1H), 7,43 (d, J=8 Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,26-3,95 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 490,2 (M+H)⁺, 488,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,69 min (pureza: 96,8 %).

Ejemplo 126: 4-[(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]-butanoato de metilo



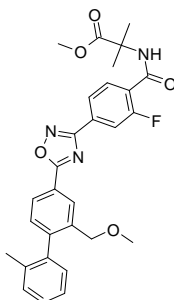
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 121** partiendo de clorhidrato de 4-aminobutirato de metilo. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,42 (sa, 1H), 8,23 (t, J=7,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=1,7, 7,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=1,3 Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=1,30 Hz, 12,4 Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 7,12 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,45 (t, 2H, J=7,1 Hz), 2,07 (s, 3H), 1,99 (m, 2H). CL/EM (método B): 518,2 (M+H)⁺, 516,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,2 min (pureza: 99,1 %).

- 15 **Ejemplo 127: ácido 4-[(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]butanoico**



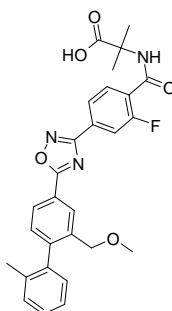
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 119** partiendo del **ejemplo 126**. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,10 (sa, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,33 (sa, 1H), 8,19 (dd, J=1,8 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=1,5 Hz, 7,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=1,3 Hz, 10,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,31 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,77 (c, J=7,3 Hz, 2H). CL/EM (método B): 504,2 (M+H)⁺, 502,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,8 min (pureza: 99 %).

- 25 **Ejemplo 128: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-2-metilalaninato de metilo**



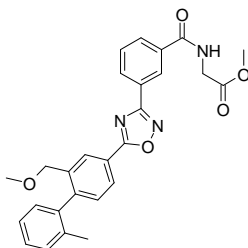
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 121** partiendo de clorhidrato del éster de metilo del ácido alfa-aminoisobutírico. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (97 mg; 81 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,89 (sa, 1H), 8,33 (sa, 1H), 8,18 (dd, J=1,8 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J=1,5 Hz, 7,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=1,5 Hz, 10,3 Hz, 1H), 7,70 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). CL/EM (método B): 518,2 (M+H)⁺, 516,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,64 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 129: N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-2-metilalanina



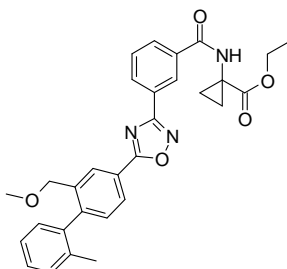
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 119** partiendo del **ejemplo 128**. El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco (22 mg, 70 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,43 (sa, 1H), 8,34 (sa, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). CL/EM (método B): 504,2 (M+H)⁺, 502,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,08 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 130: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)glicinato de metilo



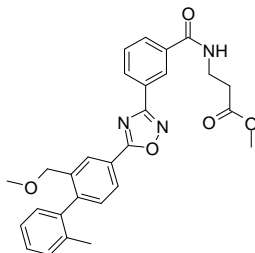
Se preparó cloruro de 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 116** partiendo del **ejemplo 92**. Se obtuvo como un aceite (1070 mg, 96 %). El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo 121** partiendo de cloruro de 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil y clorhidrato del éster metílico de glicina. El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color amarillo pálido (97 mg; 86 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,27 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,19 (dd, J=1,8 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,76 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J=5,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 472,2 (M+H)⁺, 470,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,92 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 131: 1-[(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]ciclopropano-carboxilato de etilo



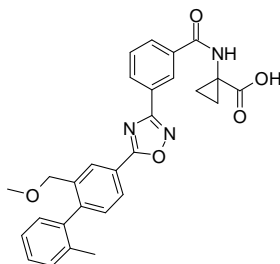
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de cloruro de 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoilo, preparado como en el **ejemplo 130** y clorhidrato del éster etílico del ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (120 mg; 98 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,35 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,77 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,08 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 1,15 (t, J=7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 512,2 (M+H)⁺, 510,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,27 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 132: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de metilo



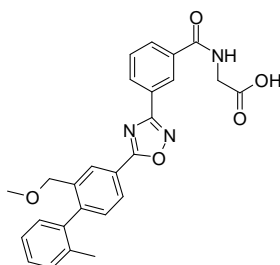
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el **ejemplo 121** partiendo de cloruro de 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoilo, preparado como en el **ejemplo 130**, y clorhidrato del éster metílico de beta-alanina. El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,87 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,19 (dd, J=1,9 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,72 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,64 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 486,2 (M+H)⁺, 484,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 133: ácido 1-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]-ciclopropanocarboxílico



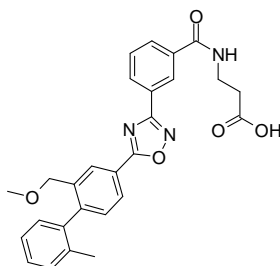
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 119 partiendo del ejemplo 131. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma de color blanco (56 mg, 89 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,28 (sa, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,28 (dd, J=1,3Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=1,8Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=1,2Hz, 7,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,17 (m, 2H). CL/EM (método B): 484,2 (M+H)⁺, 482,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,36 min (pureza: 94,3 %).

Ejemplo 134: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)glicina



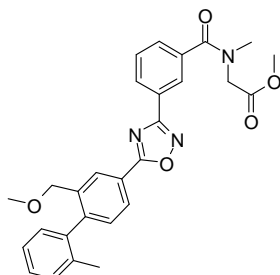
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 119 partiendo del ejemplo 130. El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,68 (sa, 1H), 9,15 (m, 1H), 8,63 (sa, 1H), 8,35 (sa, 1H), 8,30 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 458,2 (M+H)⁺, 456,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,08 min (pureza: 95,3 %).

Ejemplo 135: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alanina



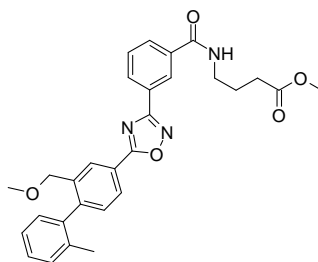
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 119 partiendo del ejemplo 132. El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,28 (sa, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,59 (sa, 1H), 8,36 (sa, 1H), 8,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,56 (t, J=7,5 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 472,2 (M+H)⁺, 470,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,09 min (pureza: 97,4 %).

- 15 **Ejemplo 136: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-N-metilglicinato de metilo**



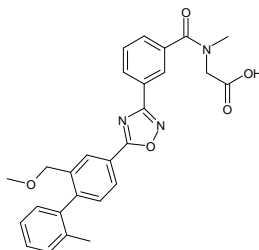
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de cloruro de 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoilo, preparado como en el ejemplo 130 y clorhidrato del éster metílico de sarcosina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido pegajoso. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,42 (sa, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,1 (m, 3H). CL/EM (método B): 486,2 (M+H)⁺, no (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,66 min (pureza: 98,5 %).

- 25 **Ejemplo 137: 4-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]butanoato de metilo**



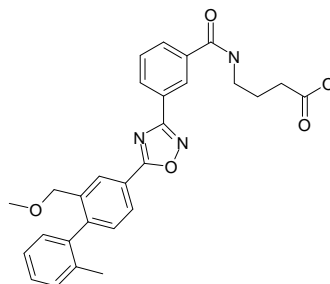
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de cloruro de 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoilo y clorhidrato de 4-aminobutirato de metilo (55,01 mg; 0,36 mmol). El compuesto del título se obtuvo como una espuma pegajosa (85 mg, 71 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,53 (sa, 1H), 8,43 (sa, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8 (m, 1H), 7,60 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,48 (t, J=7 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (m, 2H). CL/EM (método B): 500,2 (M+H)⁺, 498,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,68 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 138: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-N-metilglicina



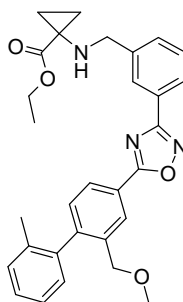
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 119 partiendo del ejemplo 136. El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,91 (sa, 1H), 8,33 (sa, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,78-7,55 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,19 (m, 1,2H), 4 (m, 0,8H), 3,25 (s, 3H), 3,02 (m, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 472,2 (M+H)⁺, 470,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,54 min (pureza: 99,3 %).

15 **Ejemplo 139: ácido 4-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)amino]butanoico**



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 119 partiendo del ejemplo 137. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (45 mg, 71 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,07 (sa, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,60 (sa, 1H), 8,35 (sa, 1H), 8,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,20 (d, J=1,7 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (c, J=7,4 Hz, 1H). CL/EM (método B): 485,9 (M+H)⁺, 484 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,58 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 140: 1-[(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]ciclopropano-carboxilato de etilo



25

Etapas 1: 3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol

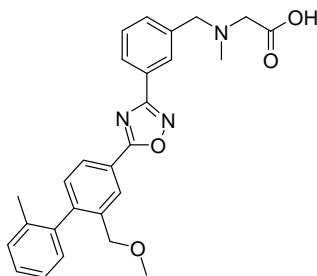
A una solución del compuesto intermedio 28 (2973 mg; 11,60 mmol) y DIEA (3,94 ml; 23,2 mmol) en DMF anhidro (10 ml) a 0 °C se añadió HATU (4410 mg; 11,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió el compuesto intermedio 68 (2300 mg; 11,05 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y TA durante 2 h. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite. El aceite se recogió con tolueno (70 ml) y piridina (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante toda la noche. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/cHex) para obtener el compuesto del título como un aceite. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,17 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,15-3,98 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,31 (t, J=7,40 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 429,2 (M+H)⁺ no (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,53 min (pureza: 89,8 %).

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

A una solución de 3-[3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol obtenido en la etapa 1 (1000 mg; 2,33 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (1750 µl; 4 M; 7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 80 °C. Los solventes se eliminaron a presión reducida, se añadió EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con una solución sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite (850 mg, 94 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,18 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,87 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 385,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 5,57 min (pureza: 82,2 %).

Etapas 3: 1-[(3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)amino]ciclopropanocarboxilato de etilo

A una solución de 3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído obtenido en la etapa 2 (125 mg; 0,33 mmol) en 1,2 DCE (1,25 ml) se añadió clorhidrato del éster etílico del ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico (70 mg; 0,42 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg; 0,52 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h 30 min. La reacción se enfrió; se añadió DCM, la fase orgánica se lavó con sol. sat. de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/cHex) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (m, 1H), 8,17 (dd, J=1,9 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,09 (c, J=7,2 Hz, 2H), 3,94 (d, J=6,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,15 (m, 2H), 0,96 (m, 2H). CL/EM (método B): 498,3 (M+H)⁺ no (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,55 min (pureza: 93,4 %).

Ejemplo 141: sal clorhidrato de N-(3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicina*Etapas 1: N-(3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo*

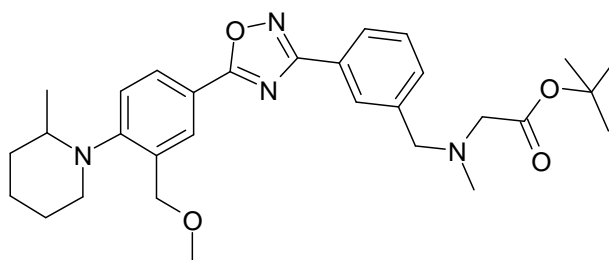
Se añadió DIEA (1,43 ml; 8,40 mmol) a una solución del compuesto intermedio 28 (1,03 g; 4 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y una solución sat. de NaCl (5 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se disolvió en tolueno (22,50 ml) y piridina (7,50 ml; 30,97 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 24 h. Tras la eliminación de piridina y tolueno, la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,7 g; 83 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,24

(m, 4H), 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). CL/EM (método B): 514,5 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,80 min (pureza: 98,1 %).

Etapa 2: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

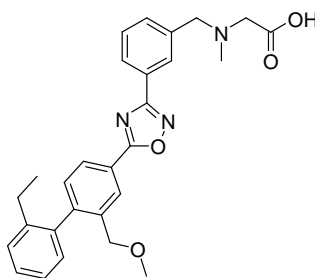
5 A N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (16,45 ml; 4 M; 65,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (1,4 g; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35-8,34 (m, 2H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,25-4,13 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 456,4 (M-H)⁻; 458,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,45 min (pureza: 98,6 %). Análisis de CHN: [C₂₇H₂₈O₄N₃Cl] Calculado: C65,65 %, H5,71 %, N8,51 %, Cl7,18 %; Encontrado: C65,36 %, H5,65 %, N8,49 %, Cl7,08 %.

Ejemplo 142: N-(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 113 partiendo del compuesto intermedio 51. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,33 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 3H), 7,57 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=7,6, 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J= 12,3 Hz, 1H), 4,58 (d, J= 12,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,90-1,66 (m, 4H), 1,51 (m, 11H), 0,90 (d, J=6,2 Hz, 3H). CL/EM, M+(ESI): 521,3. HPLC (método A), tR: 3,41 min (pureza: 99,5 %). CL/EM (método A): 521,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 3,41 min (pureza: 99,5 %).

Ejemplo 143: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



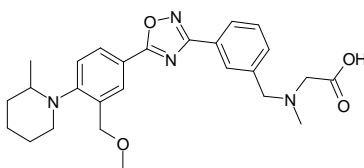
25 *Etapa 1: N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 36 y del compuesto intermedio 51. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de SPE NH₂ (10 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 2H), 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,48-2,29 (m, 5H), 1,50 (s, 9H), 1,05 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CL/EM (método B): 528,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,05 min (pureza: 98,4 %).

Etapa 2: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

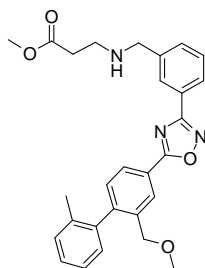
5 A N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (5,92 ml; 4 M; 23,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (189 mg, 78 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,26-4,12 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,46-2,23 (m, 2H), 1 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 470,3 (M-H)⁻; 472,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,28 min (pureza: 98,9 %). Análisis de CHN: [C₂₈H₂₉N₃O₄.HCl.0,04 Dioxano.0,2 H₂O] Calculado: C65,66 %, H6,01 %, N8,16 %, Cl6,88 %; Encontrado: C65,50 %, H5,86 %, N8,37 %, Cl6,98 %.

10 **Ejemplo 144: sal diclorhidrato de N-(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



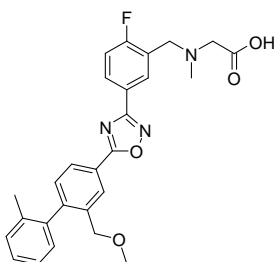
15 El ejemplo 142 se disolvió en una solución de HCl en dioxano (4 M, 4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener un aceite que se recogió con EtOH (2 ml) y se añadió gota a gota en Et₂O (100 ml). El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O (2 x) y pentano (2 x). Para eliminar los restos de solvente, el precipitado se recogió con agua (10 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,55 (sa, 1H), 8,22 (sa, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,8, 7,7 Hz, 1H), 7,41 (sa, 1H), 4,57 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,1 Hz, 3H). CL/EM (método A): 465,3 (M+H)⁺. 463,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 2,41 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 145: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de metilo



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 140 partiendo de clorhidrato del éster metílico de beta-alanina. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 1,9 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,09 (sa, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 472,3 (M+H)⁺, 470,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,1 min (pureza: 96,5 %).

30 **Ejemplo 146: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**

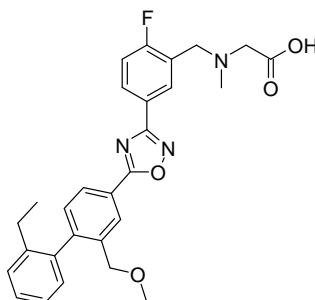


Etapa 1: N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 60 (256,87 mg; 0,83 mmol) y del compuesto intermedio 28 (192,22 mg; 0,75 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de SPE NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,19-8,09 (m, 2H), 7,36-7,12 (m, 6H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). CL/EM (método B): 532,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,85 min (pureza: 98,6 %).

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

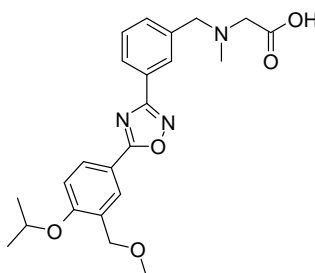
A N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl en dioxano (5,06 ml; 4 M; 20,22 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,46 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,26-4,16 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 474,3 (M-H)⁻; 476,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,54 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 147: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicina*Etapa 1: N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 60 (256,87 mg; 0,83 mmol) y del compuesto intermedio 36 (202,74 mg; 0,75 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna de SPE NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 8,18-8,09 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,47-2,29 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 546,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,04 min (pureza: 99,5 %).

Etapa 2: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicina

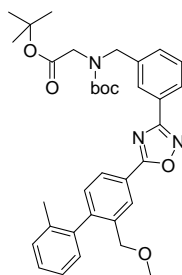
A N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (4,12 ml; 4 M; 16,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (125 mg, 72 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,46 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,26-4,12 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,45-2,23 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 488,3 (M-H)⁻; 490,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,76 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 148: sal clorhidrato de N-(3-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**Etapa 1: N-(3-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo**

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 56 (201,83 mg; 0,90 mmol) y el compuesto intermedio 51 (220 mg; 0,75 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (sa, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,70 (quint., J = 6,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 6H). HPLC (método A), tR 4,96 min (pureza: 100,0 %).

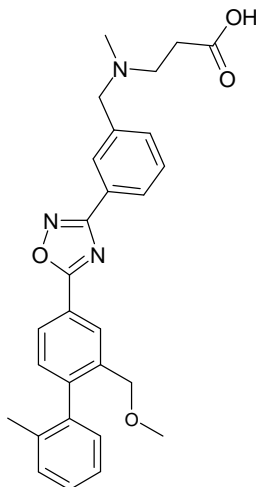
Etapa 2: sal clorhidrato de N-(3-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

- 15 A N-(3-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (4,12 ml; 4 M; 16,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (87 mg, 87 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,20-8,08 (m, 3H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,34 (d, J = 5,8 Hz, 6H). CL/EM (método B): 424,3 (M-H)⁻; 426,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,06 min (pureza: 98,3 %).

Ejemplo 149: N-(terc-butoxicarbonil)-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 140 partiendo del compuesto intermedio 61. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,52 (d, J=10,5 Hz, 2H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,88 (d, J= 18 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,43 (m, 9H), 1,36 (m, 9H). LC/MS (método B): no (M+H)⁺ no (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 6,98 min (pureza: 97,6 %).

30

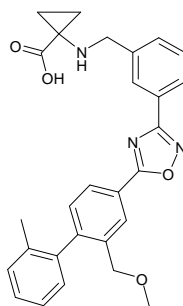
Ejemplo 150: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina

Etapa 1: N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

- 5 A una solución del compuesto intermedio 28 (2 g; 7,80 mmol) en DCM (40 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,98 ml; 23,41 mmol) seguido de DMF (60 μ l) con agitación vigorosa a TA. Después de 2 h, se eliminaron los solventes al vacío para obtener cloruro de 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carbonilo como un aceite de color amarillo que se secó al vacío. A una solución del compuesto intermedio 62 (150 mg; 0,49 mmol) en CH₃CN (1,50 ml) y DIEA (0,33 ml) se añadió una solución de cloruro de 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carbonilo (134,07 mg; 0,49 mmol) en CH₃CN (1,50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 30 min, tras lo cual se calentó a 150 °C, durante 30 min bajo radiaciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:cHex de 10:90 a 80:20) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 528,5 (M+H)⁺.

Etapa 2: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina

- 15 Se disolvió N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 en HCl en dioxano (4 M, 10 ml), se agitó a TA durante 30 h. Transcurrido este tiempo, los solventes se eliminaron al vacío, el residuo se trituró con Et₂O y se filtró para obtener el compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,74 (sa, 1H), 10,38 (sa, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,48 (sa, 2H), 4,23 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 3,25 (s, 3H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 472,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,53 min (pureza: 97,4 %).

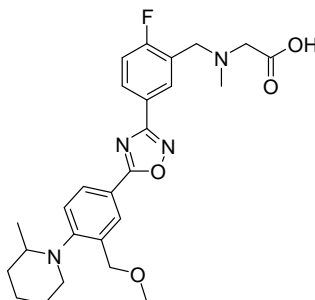
Ejemplo 151: ácido 1-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]ciclopropanocarboxílico

25

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 119 partiendo del ejemplo 140. El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,17 (dd, J=1,9Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H),

7,15 (m, 1H), 4,23 (d, $J=12,7\text{Hz}$, 1H), 4,17 (d, $J=12,7\text{Hz}$, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,31 (t, $J=7,40\text{ Hz}$, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,15 (m, 2H), 0,96 (m, 2H). CL/EM (método B): 470,3 (M+H)⁺, 468,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,19 min (pureza: 100 %).

5 **Ejemplo 152: sal diclorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



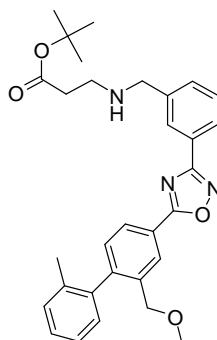
10 **Etapa 1: N-(2-fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 60 (256,87 mg; 0,83 mmol) y el **compuesto intermedio 58** (197,50 mg; 0,75 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (10 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (d, $J = 2,1\text{ Hz}$, 1H), 8,22 (dd, $J = 7,0, 2,2\text{ Hz}$, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 4,67-4,55 (m, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 0,89 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 3H). CL/EM (método B): 539,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,84 min (pureza: 99,1 %).

15 **Etapa 2: sal diclorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**

20 A N-(2-fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (2,78 ml; 4 M; 11,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja pálido (95 mg; 76 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,53 (sa, 1H), 8,44 (dd, $J = 6,9, 2,0\text{ Hz}$, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 1,8\text{ Hz}$, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,2, 2,1\text{ Hz}$, 1H), 7,58 (t, $J = 9,1\text{ Hz}$, 1H), 7,40 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 4,61-4,51 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,24 (sa, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,63-2,62 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 2H), 0,86 (d, $J = 6,2\text{ Hz}$, 3H). CL/EM (método B): 481,4 (M-H)⁻; 483,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,43 min (pureza: 98,7 %).

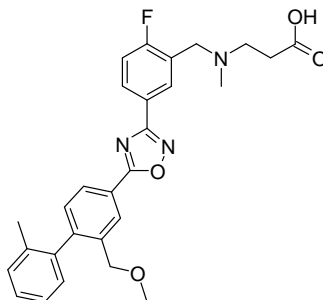
25 **Ejemplo 153: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo**



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 140, partiendo de clorhidrato del éster t-butílico de beta-alanina (Bachem). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro.

RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,10 (sa, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,72 (t, J=6,80 Hz, 2H), 2,37 (t, J=6,80 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 514,3 (M+H)⁺, no (M-H)⁻; HPLC (método A), tR: 4,92 min (pureza: 99,4 %).

5 **Ejemplo 154: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina**



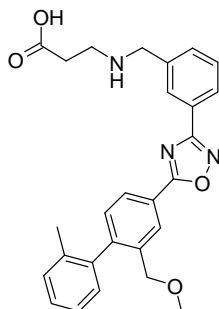
Etapa 1: N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 63 (268,44 mg; 0,83 mmol) y el compuesto intermedio 28 (192,22 mg; 0,75 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃)
15 δ 8,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,20-7,12 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ -113,6 ppm. CL/EM (método B): 546,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5 min (pureza: 97,8 %).

20 *Etapa 2: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina*

A N-(2-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (2,29 ml; 4 M; 9,16 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,77 (sa, 1H), 10,15 (sa, 1H), 8,50 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 (sa, 2H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). RMN ¹⁹F (DMSO-d₆, 300 MHz) δ -109,8 ppm. CL/EM (método B): 488,3 (M-H)⁻; 490,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,16 min (pureza: 97,8 %).

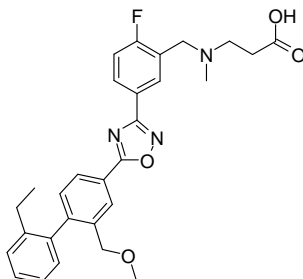
30 **Ejemplo 155: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 119 partiendo del ejemplo 153. El compuesto del título se obtuvo como un aceite pegajoso (21 mg, 84 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34

(sa, 2H), 8,18 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,33 (sa, 2H), 4,23 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,04 (s, 3H) CL/EM (Método B): 458,3 (M+H)⁺, 456,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 4,13 min (pureza: 98,3 %).

Ejemplo 156: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alanina



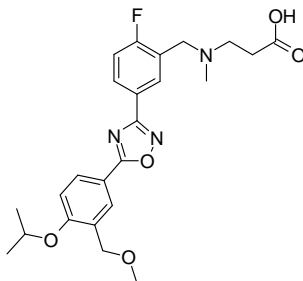
Etapa 1: N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 141, pero partiendo del compuesto intermedio 36 (162,20 mg; 0,60 mmol) y el compuesto intermedio 63 (185,47 mg; 0,57 mmol), la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,42 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,1, 1,4$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,41-7,10 (m, 6H), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,66 (sa, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,52-2,31 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CL/EM (método B): 560,5 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,14 min (pureza: 94,0 %).

Etapa 2: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alanina

A N-(5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (3,02 ml; 4 M; 12,06 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,77 (sa, 1H), 10,22 (sa, 1H), 8,51 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1H), 8,34-8,27 (m, 2H), 8,17 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,54 (sa, 2H), 4,24 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,45-2,23 (m, 2H), 1 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CL/EM (método B): 502,4 (M-H)⁻; 504,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,31 min (pureza: 98,8 %).

Ejemplo 157: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina



Etapa 1: N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

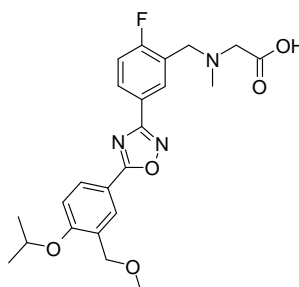
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 141, pero partiendo del compuesto intermedio 56 (134,55 mg; 0,60 mmol), la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 7,0, 1,9$ Hz, 1H), 8,11-8,04 (m,

2H), 7,15 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,70 (quint., J = 6,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 6H). CL/EM (método B): 514,5 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,56 min (pureza: 90,3 %).

5 **Etapa 2: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina**

10 A N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (4,02 ml; 4 M; 16,06 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,77 (sa, 1H), 10,16 (sa, 1H), 8,46 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 (sept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,52 (sa, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,40 (sa, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H). CL/EM (método B): 456,4 (M-H)⁻; 458,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,68 min (pureza: 94,9 %).

15 **Ejemplo 158: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



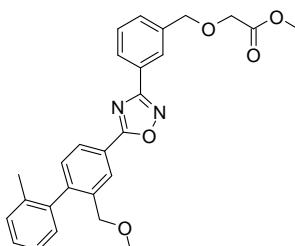
20 **Etapa 1: N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 141, pero partiendo del compuesto intermedio 56 (134,55 mg; 0,60 mmol) y el compuesto intermedio 60 (177,47 mg; 0,57 mmol), la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,24-8,20 (m, 2H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (quint., J = 6,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 6H). CL/EM (método B): 500,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,44 min (pureza: 97,6 %).

25 **Etapa 2: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**

30 A N-(2-fluoro-5-{5-[4-isopropoxi-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml; 4 M; 20,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (137 mg, 71 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,42 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 (sept., J = 5,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H). CL/EM (método B): 442,3 (M-H)⁻; 444,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,62 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 159: [(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de metilo



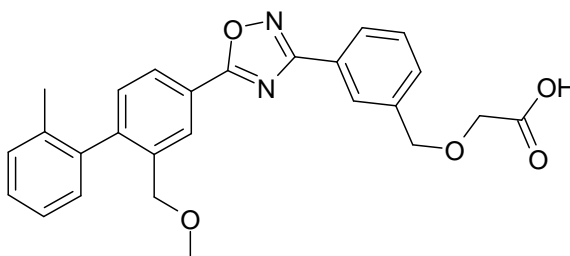
35

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

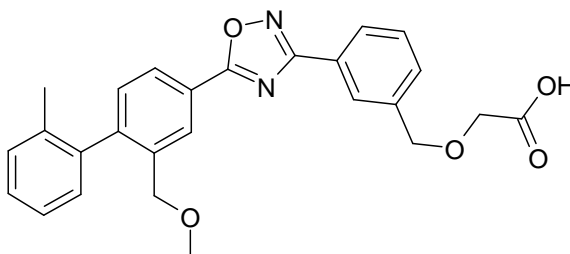
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 140 partiendo del compuesto intermedio 72. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 2H), 8,14 (m, 2H), 8 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 387,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: [(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de metilo

A una solución de (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol, obtenido en la etapa 1, (400 mg; 1,04 mmol) en DMF seco (8000 µl) a 0 °C se añadió hidruro sódico (53,82 mg; 1,35 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. A continuación se añadió bromoacetato de metilo (143,08 µl; 1,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y a TA durante toda la noche. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/cHex) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 2H), 8,18 (dd, J=1,8 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,13 (sa, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 459,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 5,82 min (pureza: 97 %).

Ejemplo 160: ácido [(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acético*Etapa 1: [(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo*

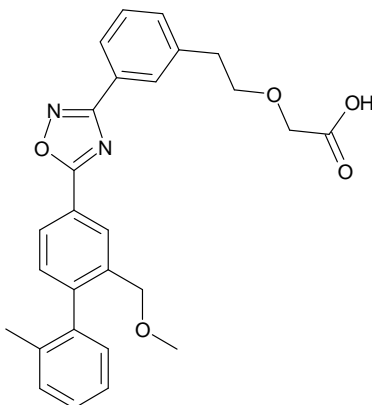
A una solución de (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol, preparado como en la etapa 1 del ejemplo 159, (500 mg; 1,29 mmol) en tolueno (10 ml) se añadieron bromoacetato de terc-butilo (215 µl; 1,45 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (45 mg; 0,13 mmol), seguido de una solución acuosa al 33 % de hidróxido sódico (10 ml). La mezcla bifásica se agitó a TA durante 45 minutos. Se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se diluyó con Et₂O (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y después con salmuera (10 ml). Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (cHex/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método A): 501,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 6,52 min (pureza: 99,5 %).

Etapa 2: ácido [(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acético

Se disolvió [(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo (411 mg; 0,82 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (298 mg, 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,75 (sa, 1H), 8,33 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (sa, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,68

(s, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,17 (d, J= 12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J= 12,7 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método A): 445,3 (M+H)⁺. 443,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,18 min (pureza: 97,5 %).

Ejemplo 161: ácido [2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etoxi]acético



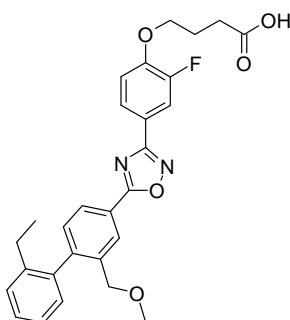
5 **Etapa 1: [2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etoxi]acetato de terc-butilo**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 1 del ejemplo 150 pero partiendo de cloruro de 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carbonilo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 150 (300 mg; 1,09 mmol) y del compuesto intermedio 65 (353 mg; 1,2 mmol). Se aisló como un aceite incoloro.

10 **Etapa 2: ácido [2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etoxi]acético**

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 2 del ejemplo 150, pero partiendo de [2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etoxi]acetato de terc-butilo obtenido en la etapa 1. Se aisló como un aceite pegajoso incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,6 (sa, 1H), 8,33-8,32 (m, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 3H), 7,16-7,14 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 4,08-4,08 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3-2,95 (m, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 459,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,53 min (pureza: 97,4 %).

Ejemplo 162: ácido 4-(4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenoxi)butanoico

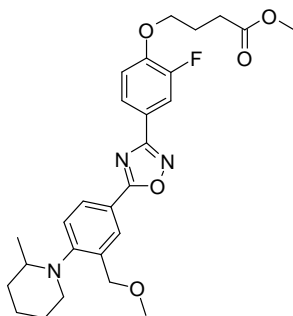


Etapa 1: 4-(4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenoxi)butanoato de etilo

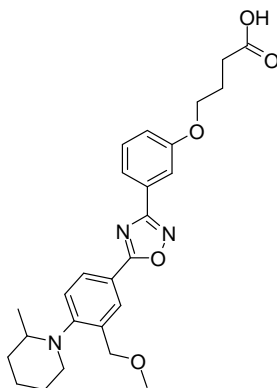
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 36 (202,74 mg; 0,75 mmol) y el compuesto intermedio 66 (234,54 mg; 0,83 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (10 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (10 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1),
25 obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 4,22-4,13 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50-2,28 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 519,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,62 min (pureza: 99,9 %).

Etapa 2: ácido 4-(4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenoxi)butanoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-(4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorofenoxi)butanoato de etilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,28 (sa, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,23-4,10 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,44-2,21 (m, 4H), 2,04-1,95 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 491,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,74 min (pureza: 100,0 %).

10 Ejemplo 163: 4-(2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 141, pero partiendo del compuesto intermedio 58 (158 mg; 0,60 mmol) y el compuesto intermedio 66 (162,04 mg; 0,57 mmol), la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,67-4,61 (m, 2H), 4,20-4,13 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,17 (sa, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,65 (sa, 1H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,19 (quint, J = 6,6 Hz, 2H), 1,86-1,70 (m, 4H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 512,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,62 min (pureza: 100,0 %).

Ejemplo 164: ácido 4-(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoico**Etapa 1: 4-(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo**

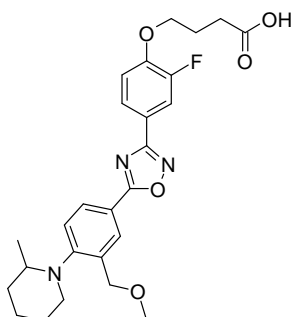
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 141, pero partiendo del compuesto intermedio 58 (158 mg; 0,60 mmol) y el compuesto intermedio 67 (151,79 mg; 0,57 mmol), la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 8,3, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 4,68-4,57 (m, 2H), 4,20-4,09 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,16 (sa, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,56 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 4H), 1,49-1,45

(m, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 494,5 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,59 min (pureza: 98,9 %).

Etapa 2: ácido 4-(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoico

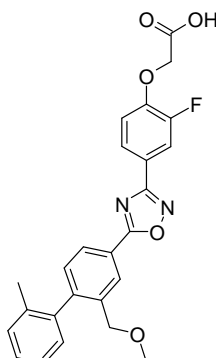
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con una solución de ácido cítrico 1 M. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color blanco (128 mg, 82 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,17 (sa, 1H), 8,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 8,4, 2,6, 0,8 Hz, 1H), 4,61-4,51 (m, 2H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,07-3 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,87-1,60 (m, 4H), 1,53-1,35 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 464,4 (M-H)⁻; 466,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,67 min (pureza: 97,4 %).

15 **Ejemplo 165: ácido 4-(2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoico**



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 163. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con una solución de ácido cítrico 1 M. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (128 mg; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,19 (sa, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,07-3 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,55-1,34 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 484,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,71 min (pureza: 99,5 %).

25 **Ejemplo 166: ácido (2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acético**



Etapa 1: (2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo

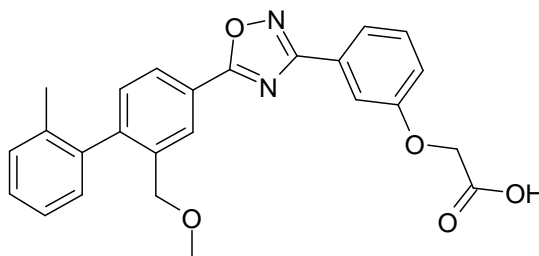
30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (1281,50 mg; 5 mmol) y el compuesto intermedio 49 (1421,44 mg; 5 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (10 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (10 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar

se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). CL/EM (método B): 505,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,36 min (pureza: 98,6 %).

Etapa 2: ácido (2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acético

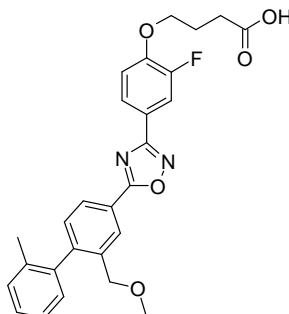
A (2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl 4 M en dioxano (40 ml; 4 M; 160 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,24 (sa, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 447,2 (M-H)⁻; 449,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,18 min (pureza: 100,0 %). Análisis de CHN: [C₂₅H₂₁N₂O₅F - 0,1 H₂O] Calculado: C66,69 %, H4,75 %, N6,22 %; Encontrado: C66,53 %, H4,71 %, N6,18 %.

Ejemplo 167: ácido (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acético



Se preparó una solución del compuesto intermedio 28 (141 mg; 0,55 mmol) y DIEA (0,2 ml; 1,1 mmol) en DMF anhidro (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HATU (210 mg; 1,1 mmol) de una vez y la mezcla resultante se agitó a TA durante 15 minutos. Se añadió una solución de ácido [3-(n-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-acético obtenido según el procedimiento descrito para el compuesto intermedio 49, partiendo de 4-hidroxibenzonitrilo (Aldrich), (105 mg; 0,5 mmol) y DIEA (0,1 ml; 0,5 mmol) en DMF anhidro (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos y, a continuación, a 100 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se diluyó con Et₂O y se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con Et₂O. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz): δ 8,43 (sa, 1H), 8,17 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,47 (dd, J=8,0, 7,9 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). CL/EM (método A): 431,1 (M+H)⁺, 429,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 5,07 min (pureza: 97,2 %).

Ejemplo 168: ácido 4-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoico



Etapa 1: 4-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo

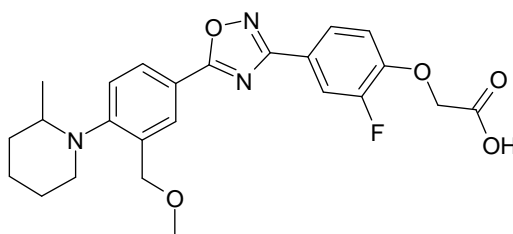
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 4, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (192,22 mg; 0,75 mmol) y el compuesto intermedio 66 (234,54 mg; 0,83 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 x 2 g) y se aclaró con ACN. El filtrado se pasó a través de una columna SPE SCX (2 x 2 g) y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto

5 sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de c-hex/(DCM/EtOAc 1:1) de 1:0 a 1:1), obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,8; 1,9 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,14-7,05 (m, 2H), 4,27-4,13 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (quint., J = 6,6 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 505,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,24 min (pureza: 98,9 %).

Etapa 2: ácido 4-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoico

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 4, pero partiendo de 4-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo obtenido en la etapa 1. Los solventes se concentraron y se añadió EtOAc (20 ml). Se lavó con agua y una solución sat. de NaCl. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (125 mg, 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,21 (sa, 1H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 4H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,06-1,99 (m, 5H). CL/EM (método B): 477,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,40 min (pureza: 98,7 %).

15 **Ejemplo 169: sal clorhidrato del ácido (2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acético**



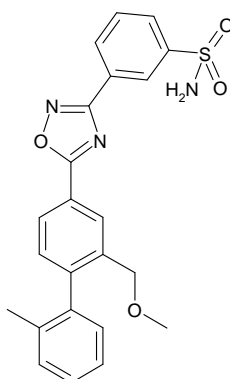
Etapa 1: (2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 113 partiendo del compuesto intermedio 49. El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido. CL/EM (método A): 512,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 4,82 min (pureza: 99,9 %).

Etapa 2: sal clorhidrato del ácido (2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acético

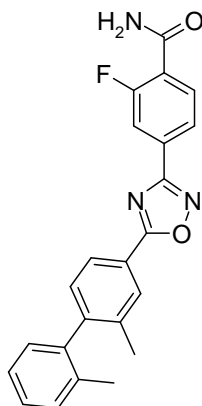
25 Se disolvió (2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)acetato de terc-butilo (340 mg; 0,66 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (4 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 horas. El precipitado se filtró, se lavó con Et₂O (3x) y pentano (3x), después se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (287 mg, 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): 8,18 (sa, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,40 (sa, 1H), 7,30 (dd, J=8,6, 8,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,58 (sa, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,84-1,47 (m, 6H), 0,87 (sa, 3H). CL/EM (método A): 456,3 (M+H)⁺; 454,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR: 3,42 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 170: 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencenosulfonamida



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento y el método de trabajo descritos para la etapa 1 del ejemplo 107, pero partiendo de 3-(aminosulfonyl)-N'-hidroxibencenocarboximidamida, preparada como se describe en el documento WO 2006/013104 A1 a partir de 3-cianobenceno-1-sulfonamida (Maybridge; GK 03054), (1,50 g; 6,97 mmol) y el compuesto intermedio 28 (1,79 g; 6,97 mmol), seguido de una recristalización a partir de DCM para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,58-8,57 (m, 1H), 8,35-8,32 (m, 2H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (sa, 2H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,23 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 436,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,37 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 171: 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzamida



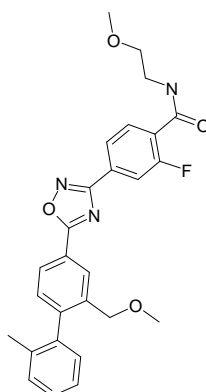
Etapa 1: N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo de 2,4-dimetoxibencilamina (ALDRICH; 432725; 58,02 µl; 0,39 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE-NH₂ (2 g) y se aclaró con ACN. La evaporación de los solventes proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillento (201 mg, 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,81-8,77 (m, 1H), 8,18 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 538,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,66 min (pureza: 95,4 %).

Etapa 2: 4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzamida

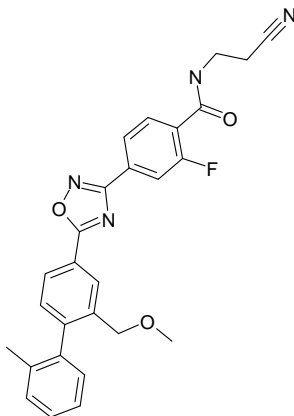
Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico monohidratado (141,53 mg; 0,74 mmol) a una mezcla de N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobenzamida obtenida en la etapa 1 y tolueno (2 ml). La mezcla se calentó a 110 °C. La reacción se detuvo con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto sin procesar se purificó con MD Autoprep para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método B): 388,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,20 min (pureza: 100,0 %).

Ejemplo 172: 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida



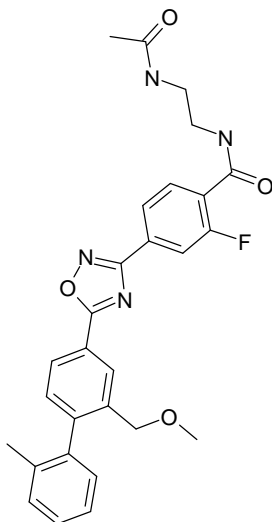
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de 2-metoxietilamina (59 μ l; 0,69 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un aceite pegajoso (170 mg, 78 %). RMN 1 H: (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,55 (m, 1H), 8,33 (sa, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 474,3 (M-H) $^-$; 476,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR: 5,23 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 173: N-(2-cianoetil)-2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

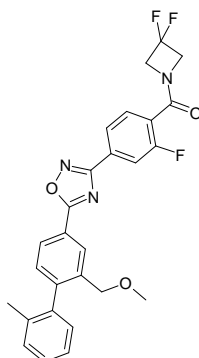


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de N-(2-cianoetil)amina (48,13 mg; 0,69 mmol). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (160 mg, 74 %). RMN 1 H: (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 8,42 (m, 1H), 8,24 (t, J=8 Hz 1H), 8,16 (dd, J= 1,8 Hz, 8 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=1,5 Hz, 8,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=1,5 Hz, 12,6 Hz, 1H), 7,37-7,16 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,79 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H). CL/EM (método B): 469,3 (M-H) $^-$; 471,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR: 5,13 min (pureza: 99,7 %).

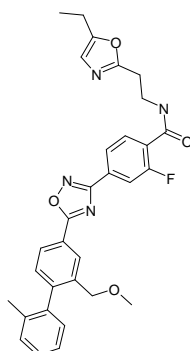
Ejemplo 174: N-[2-(acetilamino)etil]-2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida



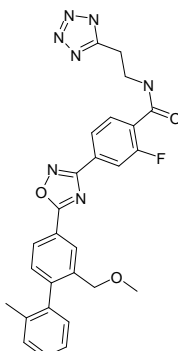
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 116 partiendo de N-(2-amino-etil)-acetamida de metilo (16,01 mg; 0,12 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco. RMN 1 H: (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 8,42 (m, 1H), 8,25-8,08 (m, 3H), 7,99 (dd, J= 1,4 Hz, 12,4 Hz, 1H), 7,37-7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 501,3 (M-H) $^-$; 503,2 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR: 4,6 min (pureza: 98,7 %).

Ejemplo 175: 3-{4-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-3-fluorofenil}-5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 116 partiendo de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina de etilo (16,01 mg; 0,12 mmol). El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,42 (m, 1H), 8,16 (dd, J=1,7 Hz, 7,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=1,3 Hz, 7,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J= 1,3 Hz, 10,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,50 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). CL/EM (método B): 494,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 5,61 min (pureza: 100 %).

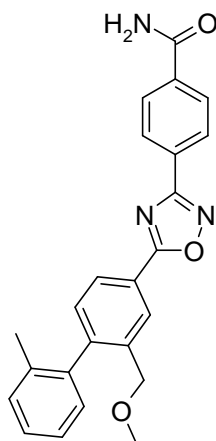
10 Ejemplo 176: N-[2-(5-etil-1,3-oxazol-2-il)etil]-2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de 2-(5-etil-oxazol-2-il)-etilamina (36,10 mg; 0,26 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro. RMN ¹H: (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,41 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,24 (m, 3H). CL/EM (método B): 539,3 (M-H)⁻; 541,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 5,35 min (pureza: 94,2 %).

Ejemplo 177: 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]benzamida

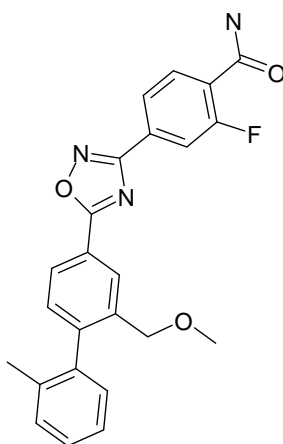
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo 2-(1H-tetrazol-5-il)-etilamina.2HCl. El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,71 (m, 1H), 8,33 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=1,8 Hz, 8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=1,5 Hz, 10,7 Hz, 1H), 7,83 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, J=7 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 512,3 (M-H)⁺; 514,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 4,57 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 178: 4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

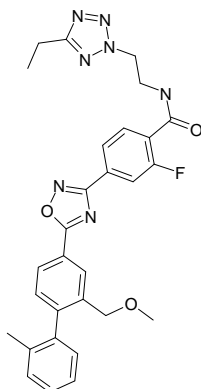


- 10 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 106 pero partiendo del compuesto intermedio 28 (149,42 mg; 0,58 mmol) y el compuesto intermedio 71 (94,96 mg; 0,53 mmol) como un polvo de color naranja claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,33 (sa, 1H), 8,21-8,16 (m, 4H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,56 (sa, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 441,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,16 min (pureza: 97,1 %).

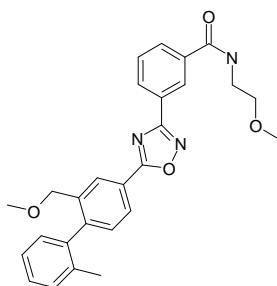
15 **Ejemplo 179: 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida**



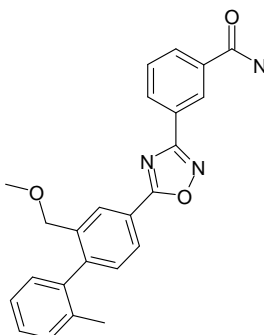
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de amoníaco en dioxano (2,3 ml; 0,50 M; 1,14 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,97-7,77 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,38-7,24 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM 3 min: 417,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 4,79 min (pureza: 97,1 %).

Ejemplo 180: N-[2-(5-etil-2H-tetrazol-2-il)etil]-2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de 2-(5-etil-tetrazol-2-il)-etilamina.HCl (36,60 mg; 0,21 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un aceite. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,69 (m, 1H), 8,33 (sa, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,40-7,22 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 539,6 (M-H)⁺; 541,8 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 5,21 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 181: N-(2-metoxietil)-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

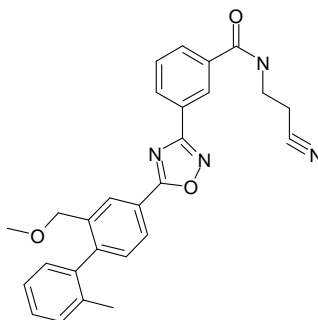
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de 2-metoxietilamina (26,79 μl; 0,31 mmol). El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,84 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 456,3 (M-H)⁺; 458,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 4,96 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 182: 3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de amoníaco en dioxano (1,7 ml; 0,50 M; 0,84 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color blanco (50 mg, 100 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,63 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,71

(m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,20 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 398,4 (M-H)⁻; 400,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 4,63 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 183: N-(2-cianoetil)-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

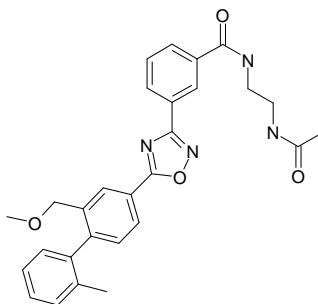


5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de n-(2-cianoetil)amina (21,75 mg; 0,31 mmol). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (88 mg; 81 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,15 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,75 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 451,2 (M-H)⁻; 453,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 4,92 min (pureza: 99,5 %).

10

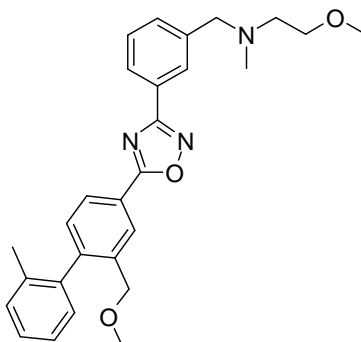
Ejemplo 184: N-[2-(acetilamino)etil]-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 121 partiendo de n-acetilendiamina (27,43 mg; 0,27 mmol). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (70 mg; 81 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,18 (m, 1H), 8,60 (sa, 1H), 8,35 (sa, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,72 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). CL/EM (método B): 483,3 (M-H)⁻; 485,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR: 4,43 min (pureza: 98,7 %).

15

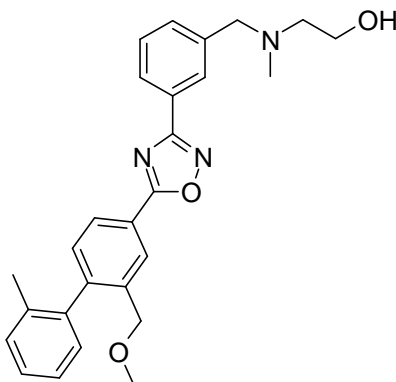
Ejemplo 185: sal clorhidrato de 2-metoxi-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metiletanamina



20

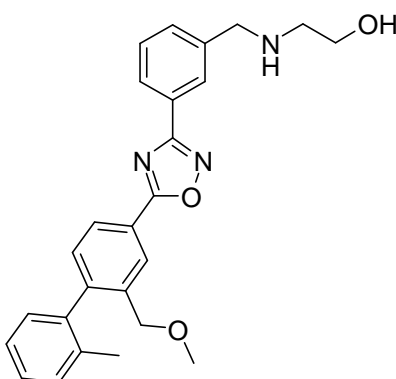
5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (161 mg; 0,63 mmol) y el compuesto intermedio 77 (150 mg; 0,63 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc:cHex de 10:90 a 80:20) proporcionó un aceite incoloro que se trituró en HCl/dioxano (4 M, 5 ml), se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite pegajoso de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,12 (sa, 1H), 8,36-8,33 (m, 2H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,76-2,75 (m, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 458,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,39 min (pureza: 97,6 %).

10 **Ejemplo 186: sal clorhidrato de 2-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-(metil)amino]etanol**



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (161 mg; 0,63 mmol) y el compuesto intermedio 78 (121,90 mg; 0,55 mmol). La purificación mediante Autoprep proporcionó el compuesto deseado al cual se añadió HCl (1 N, 20 ml) antes de la liofilización que proporcionó el compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,92 (sa, 1H), 8,36-8,33 (m, 2H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 8, 1,8 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,72 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 5,36 (sa, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,23 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,2-3,14 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 443,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,54 min (pureza: 94,3 %).

20 **Ejemplo 187: sal clorhidrato de 2-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-amino]etanol**



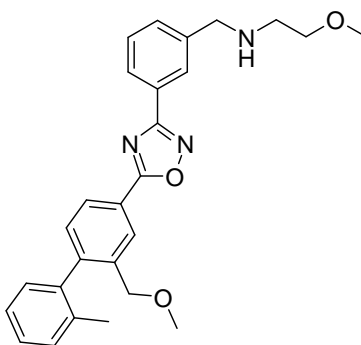
Etapa 1: (2-hidroxietil)(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)carbamato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 141, pero partiendo del compuesto intermedio 69 (185,62 mg; 0,60 mmol) y el compuesto intermedio 28 (161,47 mg; 0,63 mmol), la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,43 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 2H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (sa, 2H), 3,46 (sa, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). CL/EM (método B): 530,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,91 min (pureza: 96,0 %).

30

Etapa 2: sal clorhidrato de 2-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]etanol

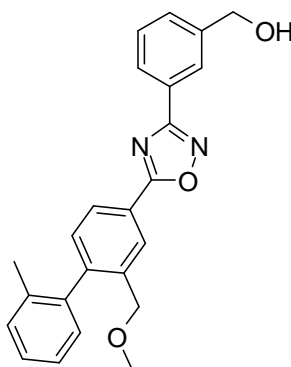
A (2-hidroxietil)(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl en dioxano (6,73 ml; 4,00 M; 26,91 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,20 (sa, 2H), 8,36-8,34 (m, 2H), 8,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,03 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,03 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 188: sal clorhidrato de 2-metoxi-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)etanamina*Etapa 1: (2-metoxietil)(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)carbamato de terc-butilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 141, pero partiendo del compuesto intermedio 70 (194,03 mg; 0,60 mmol) y el compuesto intermedio 28 (161,47 mg; 0,63 mmol), la mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (c-Hex/(DCM/EtOAc 1:1) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41-7,23 (m, 5H), 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,63-4,60 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,54-3,33 (m, 10H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (sa, 9H).). CL/EM (método B): 544,5 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 6,61 min (pureza: 99,5 %).

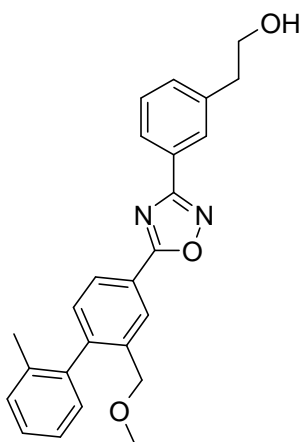
Etapa 2: sal clorhidrato de 2-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]etanol

A (2-metoxietil)(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 se añadió HCl en dioxano (4,94 ml; 4,00 M; 19,77 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,25 (sa, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,64 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,15 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,26 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 189: (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol

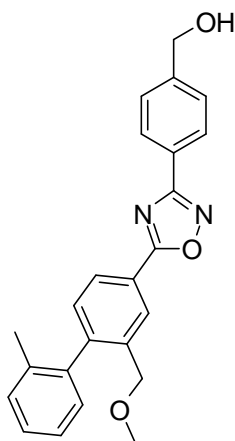
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (149 mg; 0,58 mmol) y el compuesto intermedio 72 (88 mg; 0,53 mmol) como un sólido pegajoso de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (sa, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 1H), 5,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 387,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,55 min (pureza: 94,5 %).

Ejemplo 190: 2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etanol



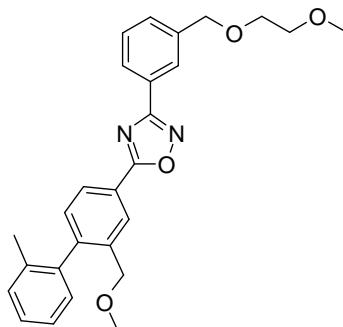
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (149,42 mg; 0,58 mmol) y el compuesto intermedio 73 (100,00 mg; 0,60 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna (cHex/EtOAc de 9:1 a 8:2) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,71 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,85 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 401,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,17 min (pureza: 98,2 %).

Ejemplo 191: (4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol

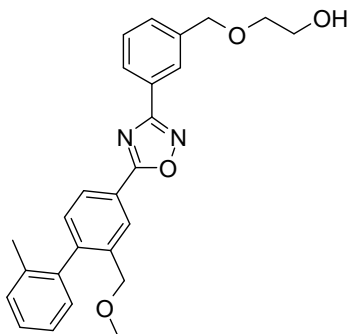


El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (248,00 mg; 0,90 mmol) y el compuesto intermedio 74 (150,00 mg; 0,90 mmol). La recristalización a partir de Et₂O/pentano proporcionó el compuesto de título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 5,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 387,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,51 min (pureza: 97,0 %).

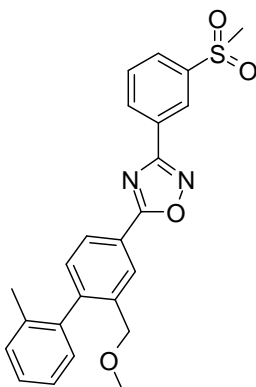
25

Ejemplo 192: 3-{3-[(2-metoxietoxi)metil]fenil}-5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol

5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (200 mg; 0,73 mmol) y el compuesto intermedio 75 (163 mg; 0,73 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc:cHex de 5:95 a 39:70) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (sa, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,22 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 445,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 6,13 min (pureza: 97,9 %).

10 Ejemplo 193: 2-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)oxi]etanol

15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (200 mg; 0,73 mmol) y el compuesto intermedio 76 (153 mg; 0,73 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc:cHex de 10:90 a 50:50) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (sa, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,61-3,51 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 431,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 5,50 min (pureza: 96,9 %).

Ejemplo 194: 5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del ejemplo 54, pero partiendo del compuesto intermedio 28 (112 mg; 0,44 mmol) y el compuesto intermedio 64 (197 mg; 0,44 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc:cHex de 10:90 a 50:50) proporcionó un aceite incoloro. La trituración en ACN/pentano seguido de filtración proporcionó el compuesto del título como un polvo blanquecino.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,59 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 435,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,35 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 195: ensayos *in vitro*

10 Ensayo de unión al receptor: Se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P₁ o S1P₃ para su uso en estudios de unión a ligando y a ³⁵S-GTPγS. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y en mezcla de inhibidores de proteasas completa 1x (Roche) y se rompieron a 4 °C mediante descompresión de N₂ usando una bomba de disrupción celular (Parr Instrument). Tras la centrifugación a 1000 RPM durante 10 min a 4 °C, el sobrenadante se resuspendió en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19 000 RPM durante 60 min a 4 °C. El sedimento se resuspendió a continuación en HEPES 10 mM, pH

15 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y mezcla de inhibidores de proteasas sin EDTA completa 1x y se homogeneizó usando un homogeneizador. Las membranas se ultracongelaron en N₂ líquido y se conservaron a -80 °C. Se añadió [³³P]esfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) a los compuestos de prueba en DMSO. Se añadieron las membranas y las microesferas WGA SPA (GE Healthcare) hasta obtener un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos con concentraciones del ensayo de 25 pM o

20 10 pM de [³³P]esfingosina 1-fosfato (respectivamente para S1P₁ o S1P₃), HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,4 %, 1-5 µg/pocillo de proteínas y 100 µg/pocillo de microesferas WGA SPA. La unión se realizó durante 60 min a TA en un agitador y la radiactividad unida se midió en un contador 1450 MicroBeta de PerkinElmer. La unión específica se calculó restando la radiactividad restante en presencia de un

25 exceso de 1000 veces de S1P sin marcar. Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism.

Medidas de la unión de ³⁵S-GTPγS: Las membranas (1 a 10 µg de proteína) preparadas como se describe anteriormente, se incubaron en placas de centelleo de 96 pocillos (PerkinElmer) con compuestos de ensayo diluidos en DMSO, en 180 µl de HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 2 µg/pocillo de saponina, BSA sin ácidos grasos al 0,2 % (tampón de ensayo), NaCl 140 mM y GDP 1,7 µM. El ensayo se inició con la adición de 20 µl de

30 [³⁵S]-GTPγS 1,5 nM (1100 Ci/mmol; GE Healthcare) en tampón de ensayo. Después de 60 min de incubación a 30 °C en un agitador, las placas se centrifugaron durante 10 min a 2000 RPM. Se desechó el sobrenadante y la radioactividad unida a la membrana se midió en un contador 1450 MicroBeta de PerkinElmer. Se realizaron las medias de las muestras por triplicado y se expresaron como % de la respuesta relativa a la activación de S1P en ausencia de compuesto (n = 2).

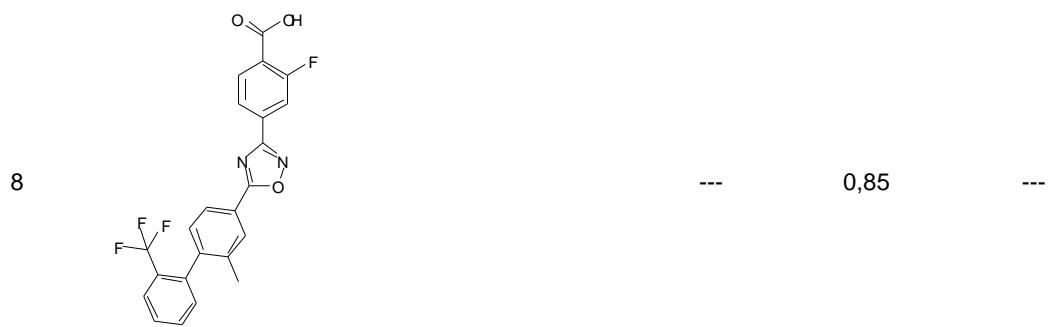
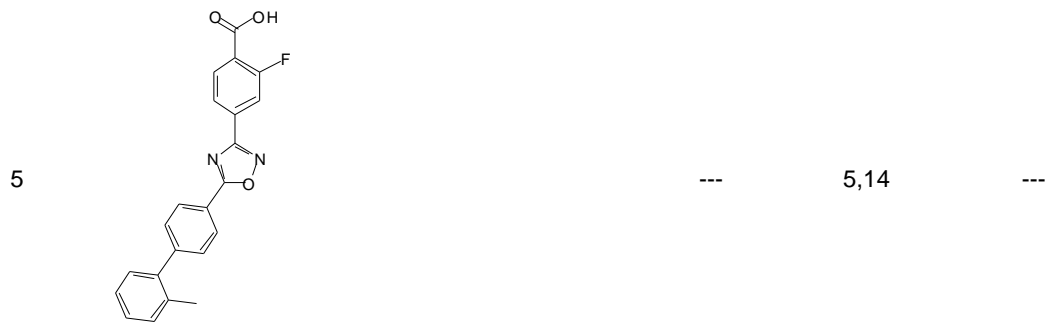
35 Los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad como agentes inmunorreguladores como ha demostrado su actividad como agonistas potentes del receptor S1P₁ según se midió en los ensayos descritos anteriormente. Las CE₅₀ de los compuestos de fórmula (I) y subfórmulas de S1P₁ son inferiores a 0,1 µM. Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una CE₅₀ para el receptor de S1P₁ por debajo de 0,01 µM. Los compuestos más preferidos de fórmula (I) muestran CE₅₀ para S1P₁ inferiores a 0,001 µM. Los compuestos de fórmula (I) muestran una selectividad por el

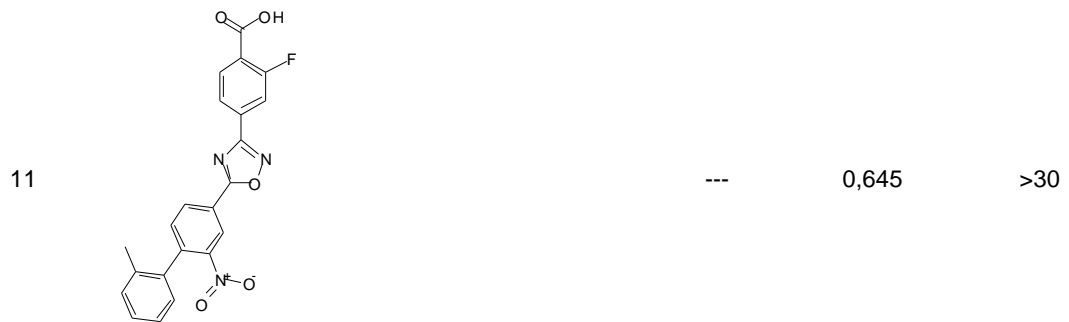
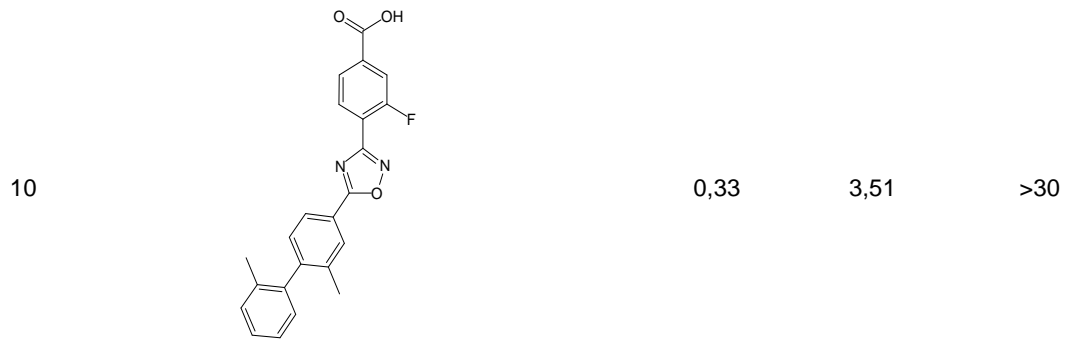
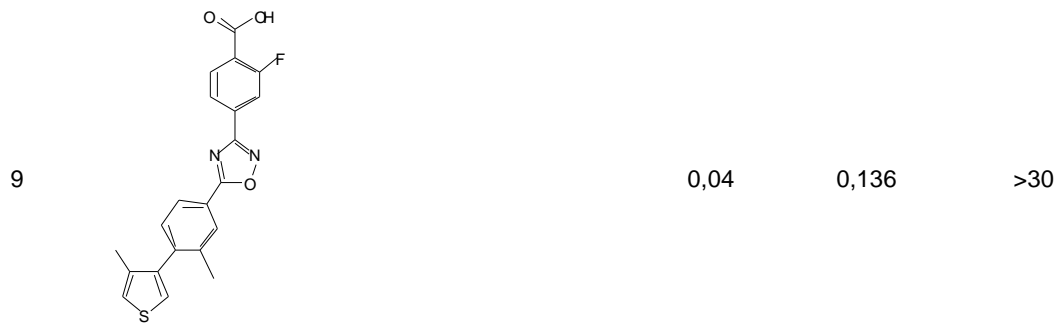
40 receptor S1P₁ por encima de los receptores S1P₃ según se midió mediante el cociente entre la CE₅₀ para el receptor S1P₁ y la CE₅₀ para el receptor S1P₃ según se evaluó en el ensayo de unión a ³⁵S-GTPγS descrito anteriormente. El cociente entre la CE₅₀ de S1P₁ y la CE₅₀ de S1P₃ se superior a 20, preferiblemente más de 50, más preferiblemente más de 100 e, incluso más preferiblemente, más de 1000.

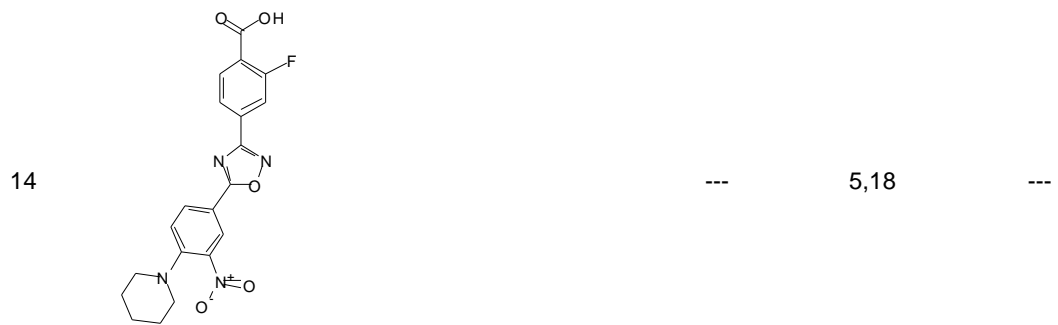
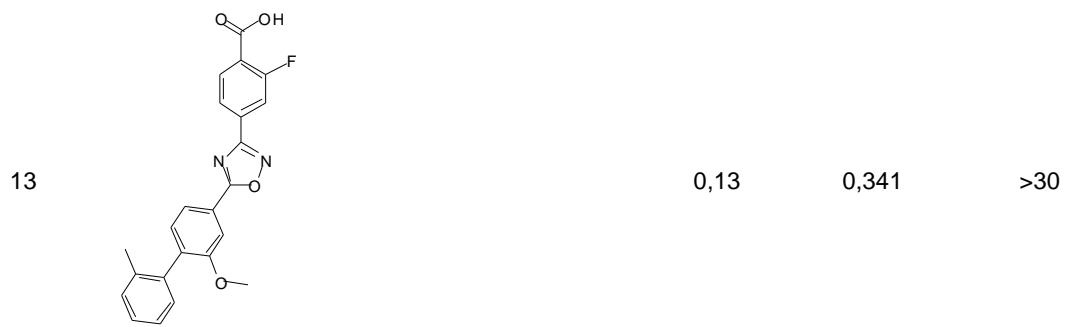
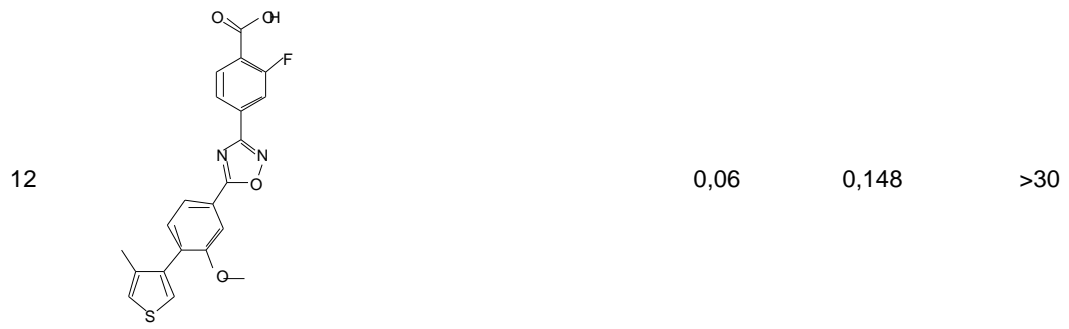
Se han obtenido los siguientes resultados:

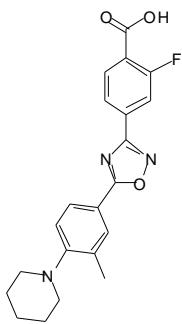
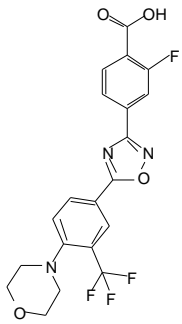
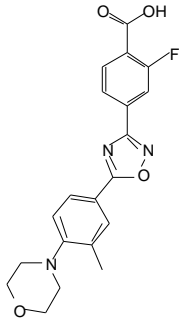
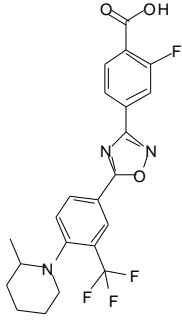
N.º de ejemplo	Estructura	S1P1		S1P3
		Unión	GTPγS	GTPγS
		Ki (µM)	CE50 (µM)	CE50 (µM)

1		2,47	---	---
2		1,5	4,72	>30
3		2,6	---	---
4		0,126	0,317	>30

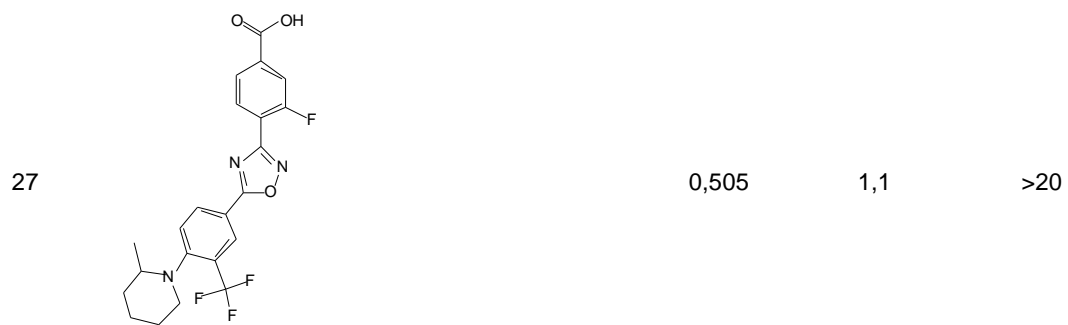
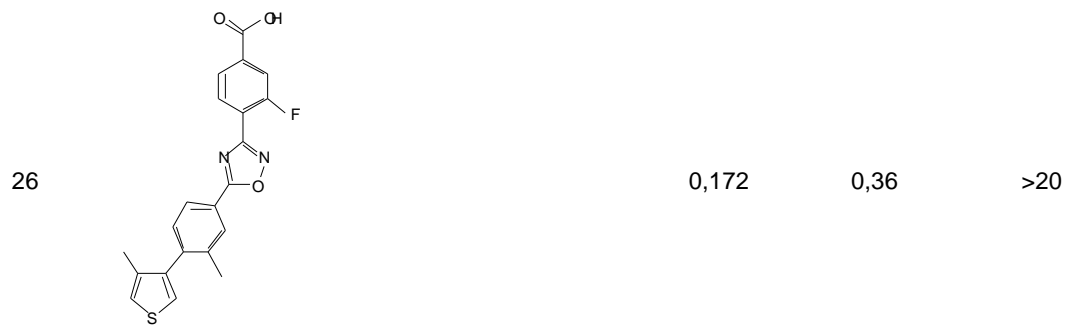


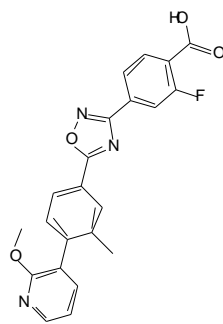
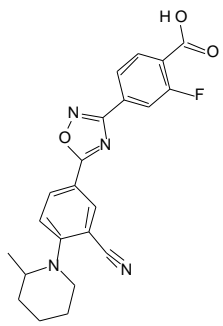
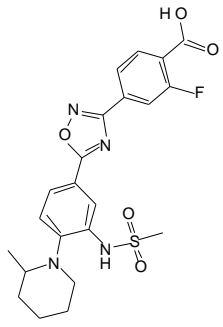
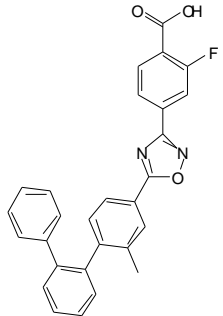




16		---	2,06	---
17		---	3,45	---
18		---	7,00	---
19		0,11	0,347	>30

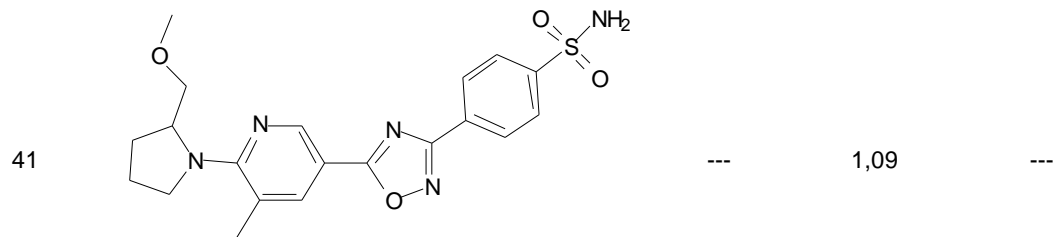
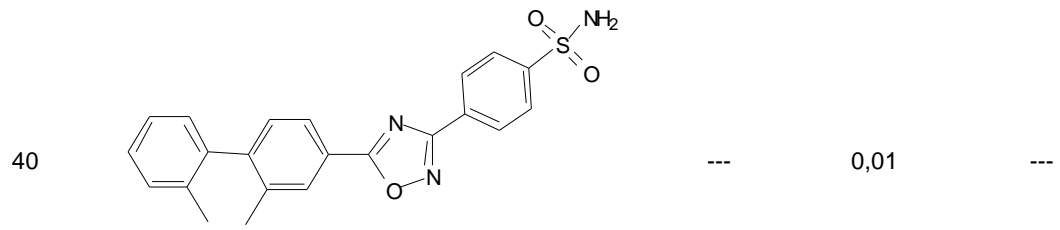
20		---	10,9	---
21		---	9,74	---
22		0,524	0,417	>20
23		0,09	0,197	14,9



28		0,19	0,834	>30
29		0,07	0,43	>30
30		0,04	0,05	5,93
31		---	2,4	---

32		---	2,92	---
33		---	0,18	---
34		2,93	4,99	---
35		0,01	0,03	---

36		0,53	---	---
37		0,01	0,0016	---
38		---	0,0015	---
39		---	0,0029	---



44		---	1,45	---
45		---	4,48	---
46		---	2,27	---
47		0,004	0,04	1

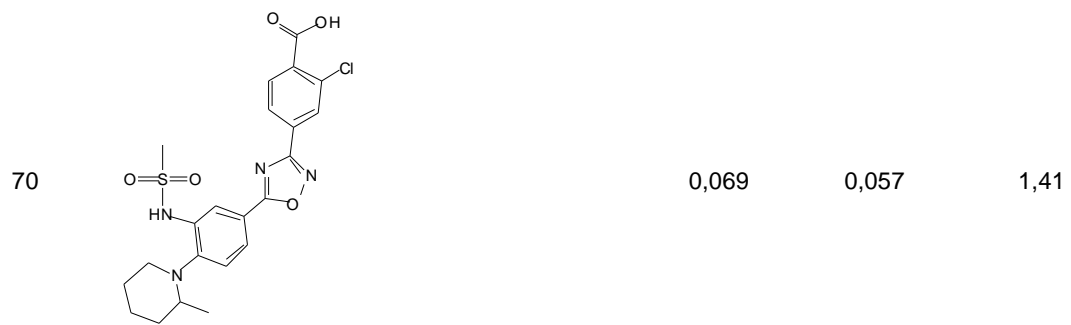
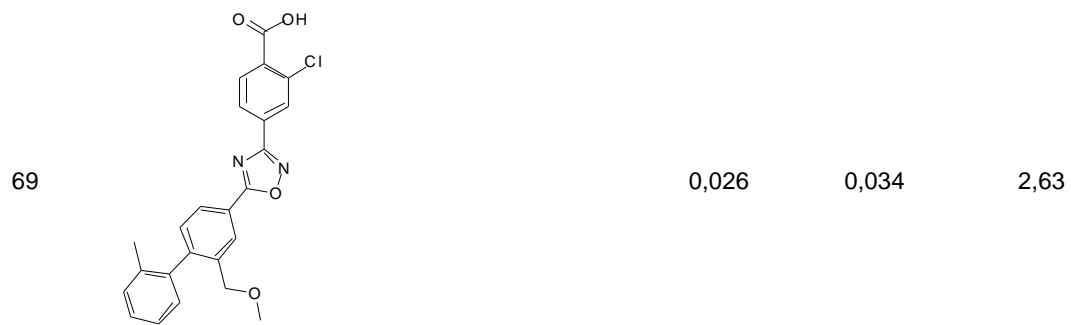
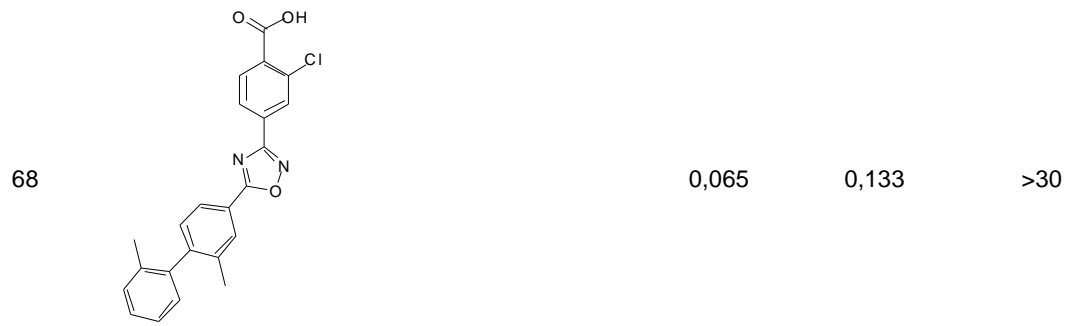
48		0,04	0,129	17
49		---	1,28	---
50		0,05	0,261	---
51		---	2,02	---

52		---	1,54	---
53		---	0,294 (1)	>20
54		---	0,168	6,43
55		---	0,053	12,6

56		0,01	0,07	14,5
57		0,006	0,004	---
58		---	2,93	---
59		0,182	0,286	0,767

60		---	3,7	---
61		---	2,24	---
62		0,024	0,092	0,699
63		0,03	0,06	0,615

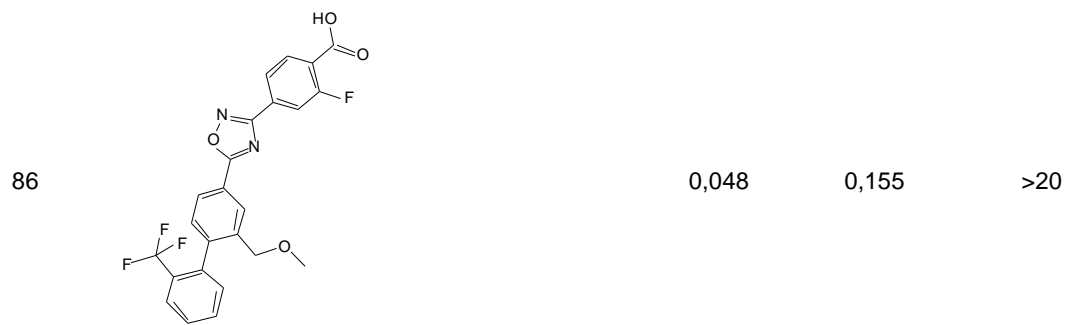
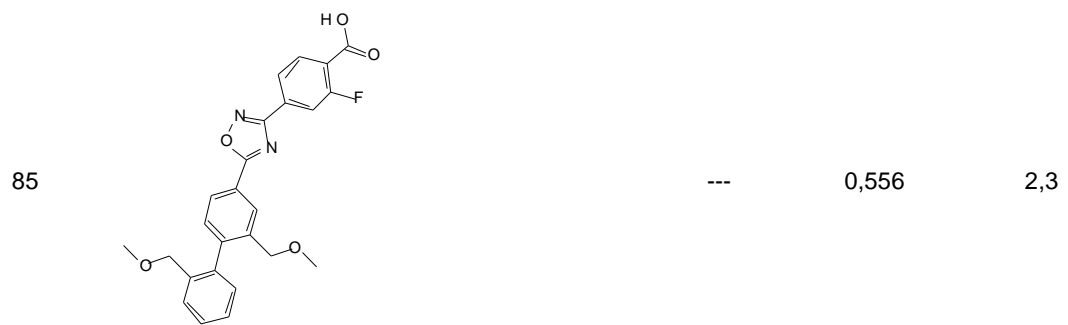
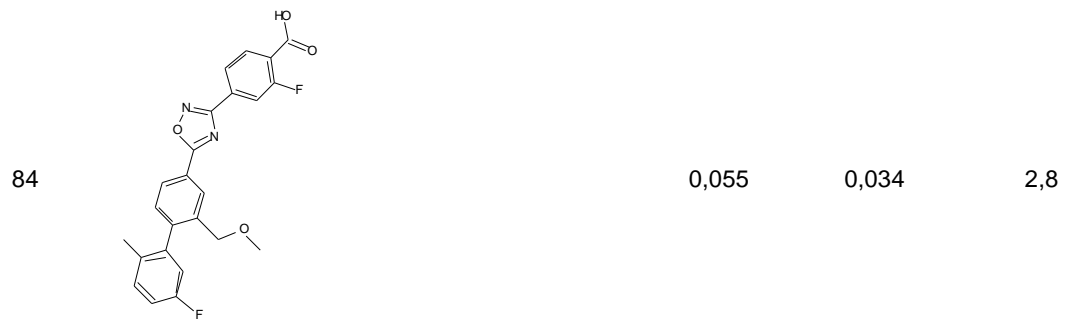
64		---	4,72	---
65		---	10,4	---
66		---	10	---
67		0,067	0,072	1,75



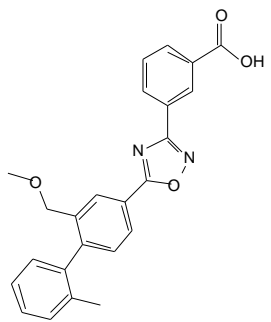
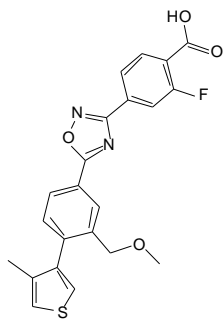
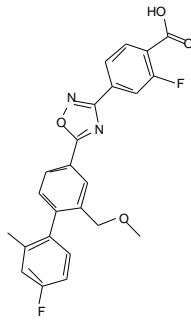
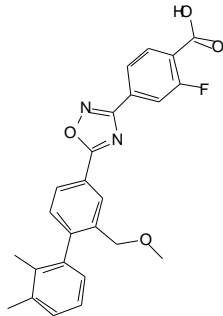
72		---	8,51	---
73		0,213	0,122	2
74		0,443	0,408	1,77
75		0,177	0,182	1,35

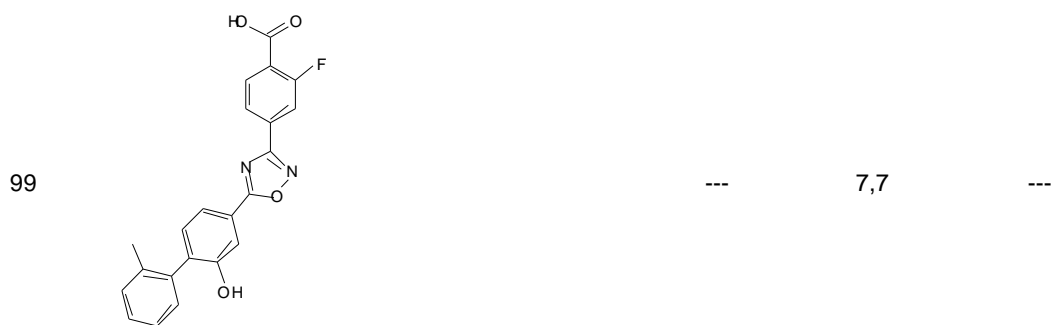
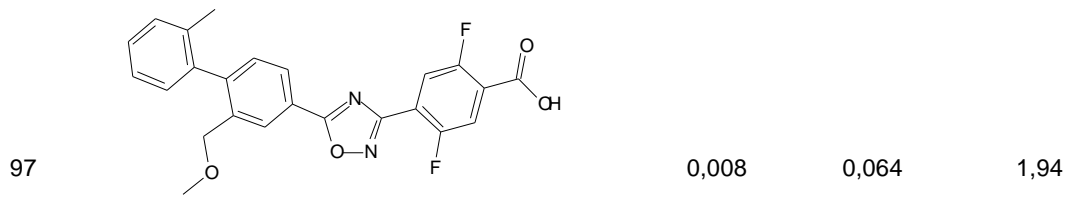
76		---	0,772	---
77		---	2,9	---
78		0,002	0,015	3,03
79		0,074	0,208	>20

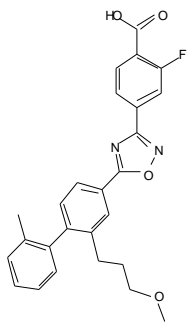
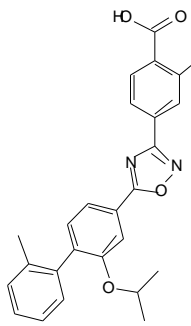
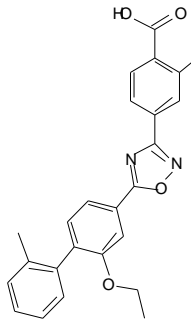
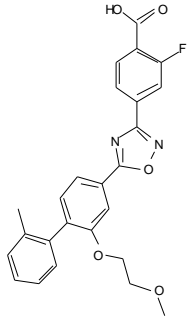
80		---	0,274	---
81		0,028	0,115	2,78
82		---	1,58	---
83		---	3,99	---

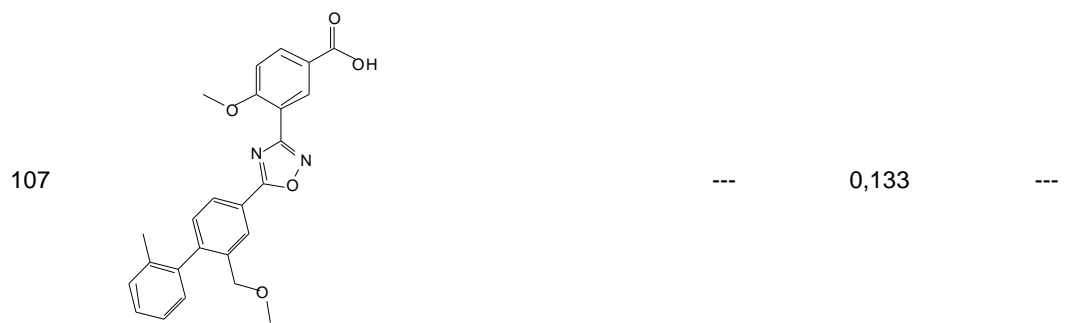




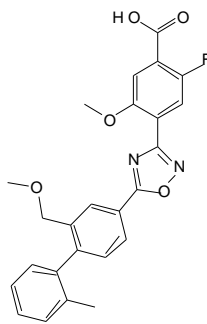
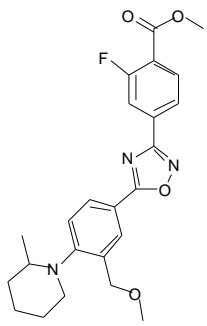
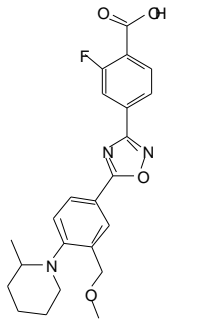
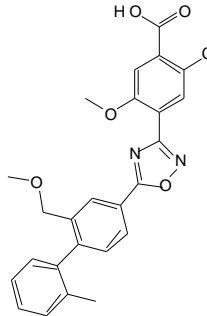
92		0,037	0,063	1,25
93		0,01	0,018	1,38
94		---	0,513	---
95		0,016	0,048	4,96

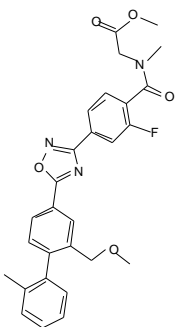
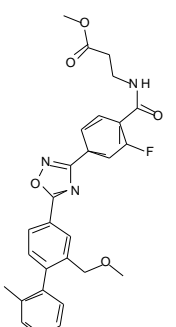
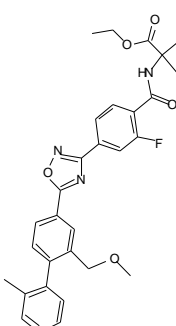
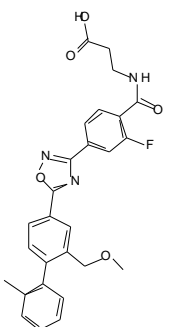


100		---	0,5385	---
101		---	0,233	---
102		0,011	0,058	1,76
103		---	0,257	---



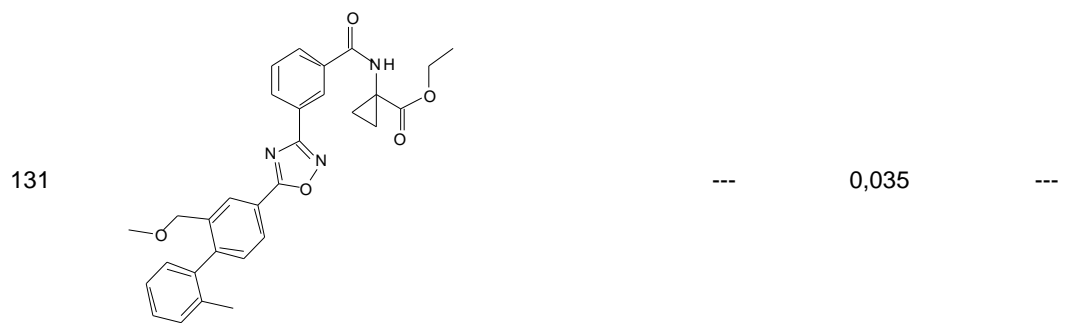
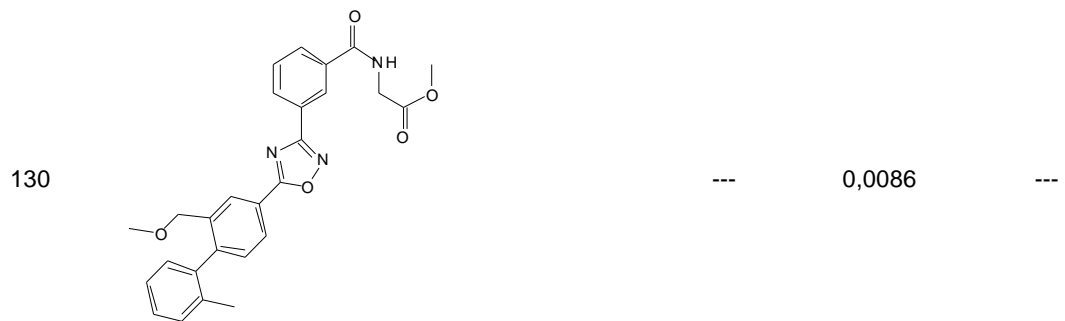


112		---	0,102	---
113		---	0,485	---
114		0,0027	0,013	2,81
115		---	0,2455	---

116		---	0,24	---
117		---	0,009	---
118		0,002	0,007	2,16
119		0,002	0,0073	0,502

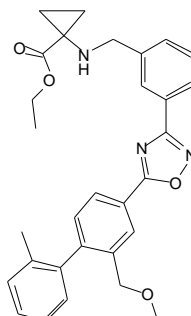
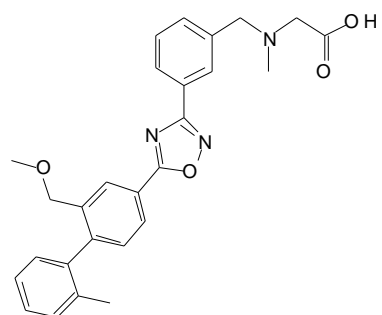
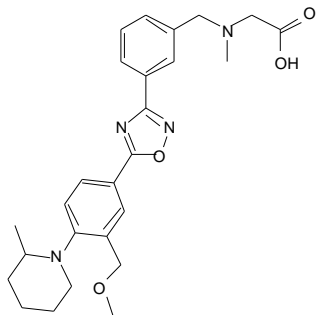
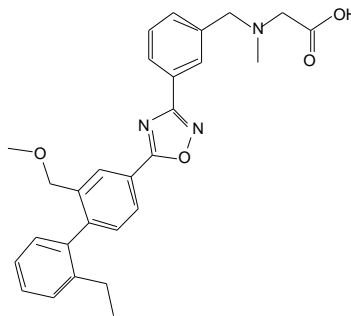
120		---	0,058	---
121		---	0,281	---
122		0,0009	0,0025	---
123		0,004	0,0373	1,21

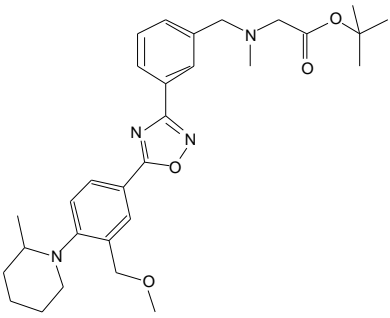
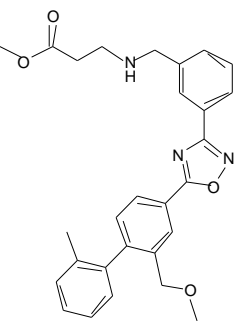
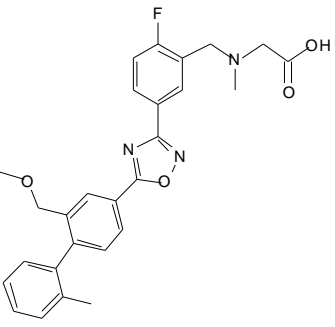
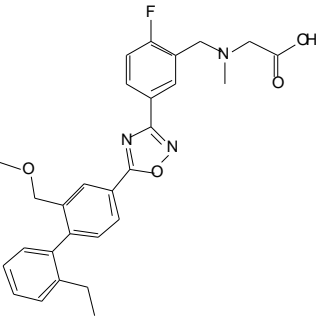
124		0,002	0,022	1
125		---	0,086	---
126		---	0,035	---
127		0,0021	0,006	1,22



132		---	0,0029	---
133		---	0,0216	---
134		---	0,0051	---
135		---	0,0078	---

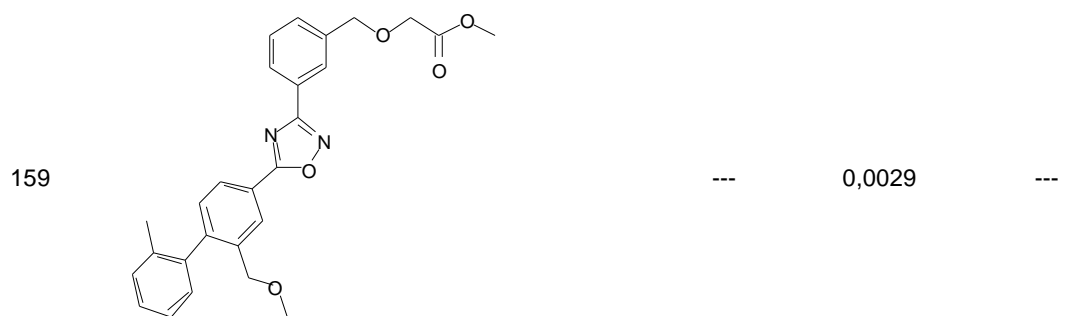
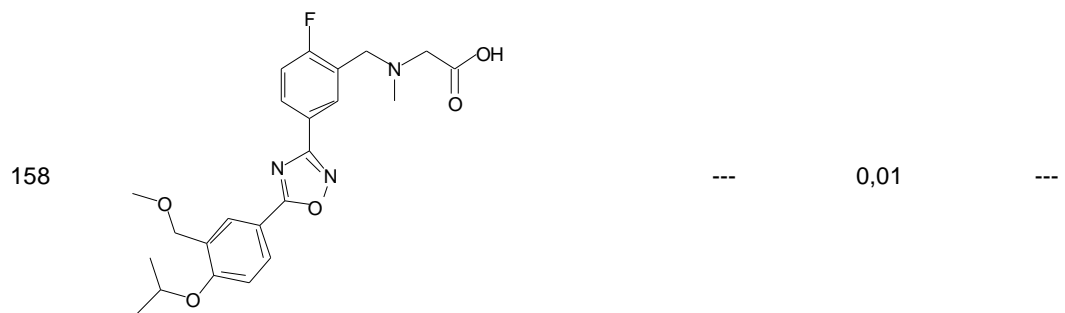
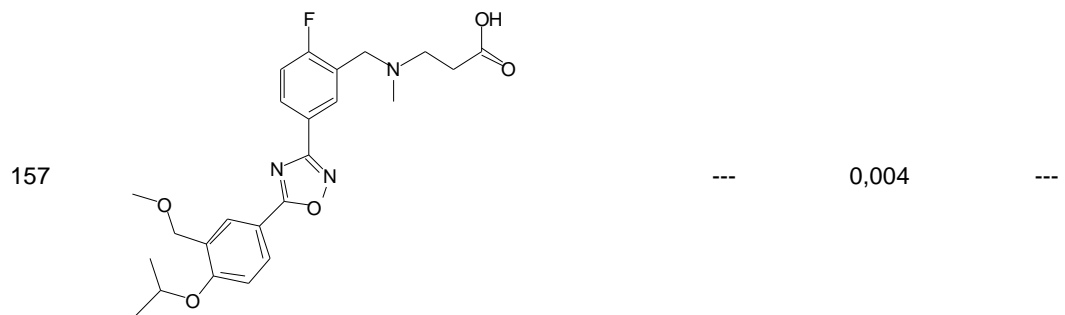
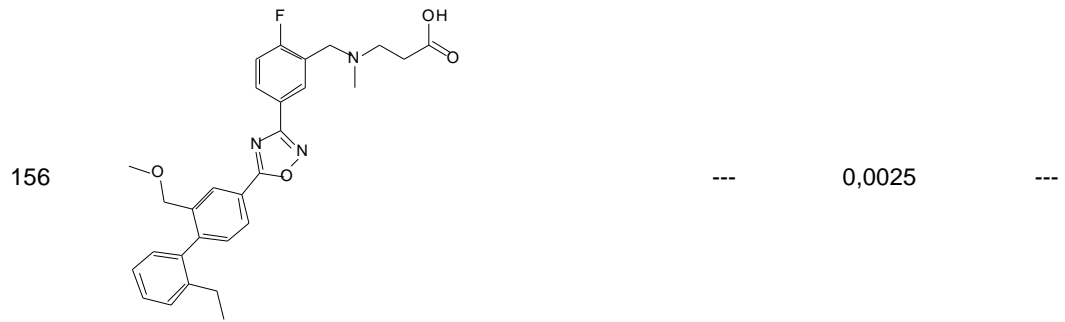
136		---	0,046	---
137		---	0,025	---
138		---	0,0486	---
139		---	0,0096	---

140		---	0,142	---
141		0,0014	0,00085	0,621
142		0,00014	0,00062	0,112
143		0,0008	0,0006	0,281

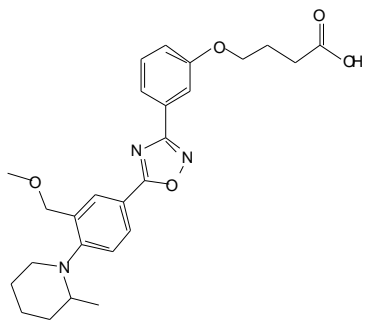
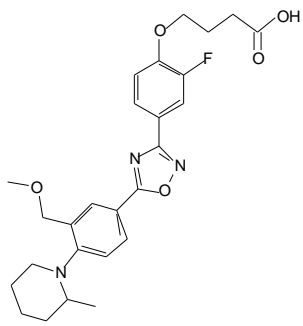
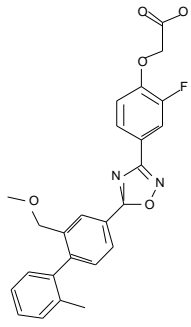
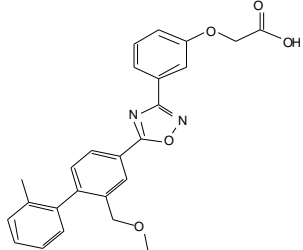
144		---	0,256	---
145		---	0,0023	---
146		0,0008	0,0025	0,422
147		0,002	0,0015	0,754

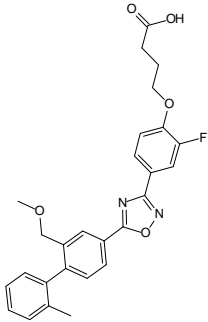
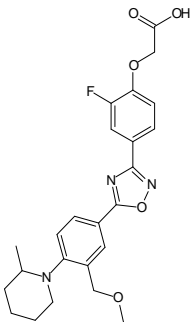
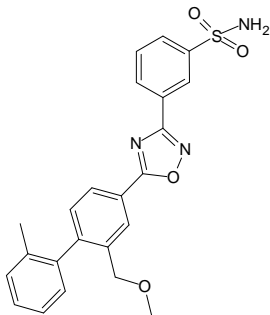
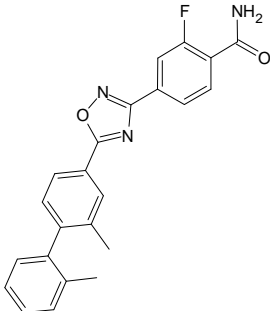
148		0,0007	0,0040	2,35
149		---	1,2450	---
150		0,0003	0,0005	0,095
151		0,0065	0,0048	0,175

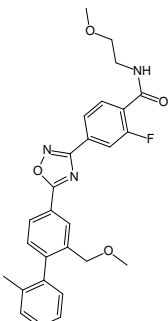
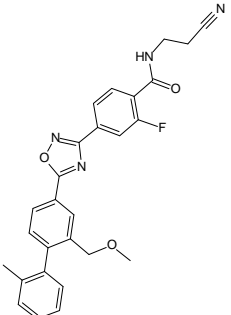
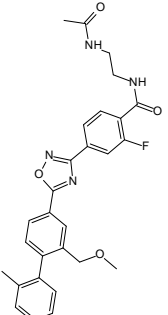
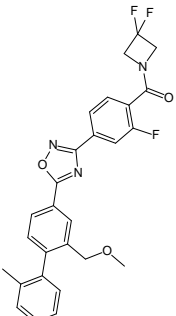
152		---	0,0006	0,223
153		---	0,0252	---
154		---	0,0012	---
155		---	0,0004	---



160		---	0,0006	---
161		---	0,0021	---
162		---	0,005	---
163		---	0,0055	---

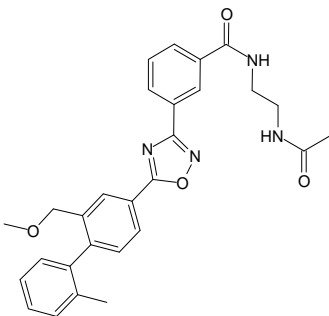
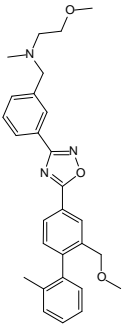
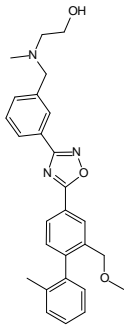
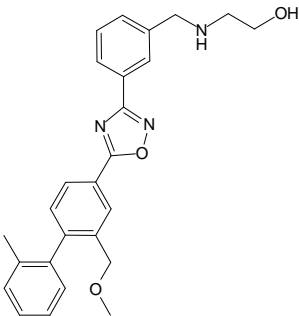
164		---	0,0015	---
165		---	0,0016	---
166		0,011	0,014	0,219
167		0,01	0,0224	---

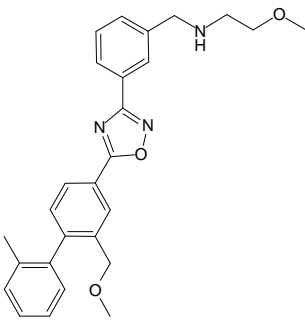
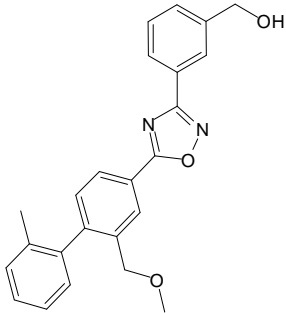
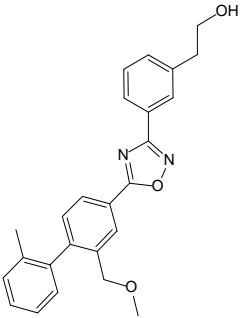
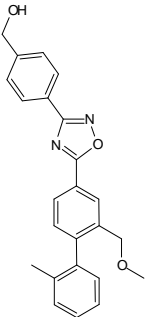
168		---	0,0078	0,219
169		---	0,0052	---
170		0,0008	0,0007	0,214
171		0,039	0,019	>20

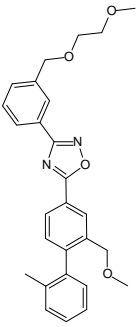
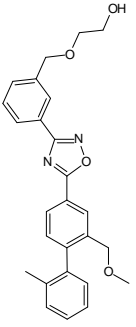
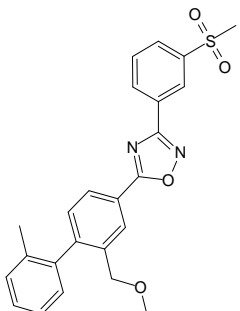
172		---	0,033	---
173		0,002	0,006	---
174		0,0034	0,017	1,42
175		---	0,128	---

176		---	0,197	---
177		0,002	0,0013	1,15
178		0,001	0,0048	0,141
179		0,003	0,008	0,274

180		---	0,026	---
181		---	0,016	---
182		---	0,011	---
183		0,002	0,0024	5,6

184		0,001	0,0033	4,49
185		0,007	0,005	---
186		0,0008	0,0011	1,62
187		---	0,002	---

188		---	0,004	---
189		0,001	0,0021	0,574
190		0,0043	0,0007	---
191		0,007	0,0021	---

192		---	0,0061	---
193		---	0,0018	---
194		0,0016	0,001	1,715

Ejemplo 196: Modelos animales para evaluar la eficacia *in vivo* de agonistas de SP1

Modelo de linfopenia inducida por agonistas de S1P en ratones

- 5 Los ratones C57BL/6 hembra (Elevage Janvier) (8 semanas de edad) reciben agonistas de S1P por vía oral. Se extrae sangre de ratones heparinizados (100 UI/kg, i.p.) anestesiados con isoflurano mediante punción intracardiaca o retroorbital de 2 a 120 horas después del tratamiento con el fármaco. Se hace un recuento de los leucocitos (linfocitos y neutrófilos) usando un contador Beckman/Coulter. La calidad de las muestras de sangre se evalúa mediante el recuento de eritrocitos y plaquetas.

Modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) inducida por MOG en ratones

- 10 La EAE se indujo en ratones hembra de 9 semanas de edad (C57BL/6, Elevage Janvier) mediante inmunización frente a MOG. Los ratones recibieron toxina pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) por vía i.p. y 100 µl de una emulsión que contenía el péptido MOG35-55 (NeoMPS, 200 µg/ratón) y *Mycobacterium tuberculosis* (0,25 mg/ratón) en adyuvante completo de Freund (DIFCO) mediante inyección subcutánea en el lomo. Dos días después se administró una inyección adicional de toxina pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) por vía
- 15 i.p. Tras la inducción de EAE, los ratones se pesaron diariamente y el deterioro neurológico se cuantificó usando una escala clínica de 15 puntos en la que se evaluaba la parálisis (cola, patas traseras y patas delanteras), la incontinencia y la muerte.

Puntuación clínica

-1- Cola

- Puntuación = 0 Ratón normal que mantiene la cola erecta cuando se mueve.

- Puntuación = 1 Si la extremidad de la cola está flácida con tendencia a caerse.

5 - Puntuación = 2 Si la cola está completamente flácida y la arrastra sobre la mesa.

-2- Patas traseras

- Puntuación = 0 Ratón normal con caminar enérgico y que no arrastra las patas.

- Puntuación = 1 Alguna de las pruebas siguientes es positiva:

10 -a- Prueba de volteo (filp test): sujetando la cola entre el pulgar y el índice, se coloca al animal sobre su lomo y se observa el tiempo que tarda en darse la vuelta por sí solo. Un ratón sano se dará la vuelta inmediatamente. El retraso sugiere debilidad en las patas traseras.

-b- Se coloca al ratón en la rejilla superior de la jaula y se observa si pasa de un lado al otro. Si una o ambas patas resbala con frecuencia entre las barras se considera que el animal sufre parálisis parcial.

- Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.

15 - Puntuación = 3 Una o ambas patas traseras muestran signos de parálisis aunque se conservan determinados movimientos; por ejemplo, el animal puede agarrarse y mantenerse agarrado a la rejilla superior de la jaula por la parte interior durante un corto espacio de tiempo antes de soltarse.

- Puntuación = 4 Cuando ambas patas superiores están paralizadas y el ratón las arrastra al moverse.

-3- Patas anteriores:

20 - Puntuación = 0 Ratón normal que usa sus patas anteriores de forma activa para agarrarse y caminar y mantiene su cabeza erecta.

25 - Puntuación = 1 Puede caminar aunque con dificultad debido a debilidad en una o ambas patas, por ejemplo, se considera que el ratón presenta debilidad en las patas delanteras cuando el animal tiene dificultad para agarrarse a la rejilla superior de la jaula por la parte interior. Otro signo de debilidad es que al animal se le cae la cabeza.

- Puntuación = 2 Cuando una de las patas delanteras está paralizada (imposibilidad de agarrarse y el ratón da vueltas alrededor de la pata paralizada). En este momento, la cabeza también ha perdido la mayor parte de su tono muscular.

- Puntuación = 3 El ratón no puede moverse y es incapaz de alcanzar el alimento o el agua.

30

-4- Vejiga:

Puntuación = 0 Ratón normal que controla por completo su vejiga.

Puntuación = 1 Se considera que el ratón presenta incontinencia cuando la parte inferior de su cuerpo aparece empapado de orina.

35 -5- Muerte:

Puntuación = 15

La puntuación final para cada animal se determina mediante la suma de todas las categorías mencionadas anteriormente. La puntuación máxima para los animales vivos es de 10.

A día 12 (primeros signos de parálisis) los ratones se estratificaron en grupos experimentales (n = 10) según la puntuación clínica y la pérdida de peso corporal. El tratamiento semicurativo se inició el día 14.

5 **Ejemplo 197: preparación de una formulación farmacéutica**

Formulación 1: comprimidos

10 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2: cápsulas

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se coloca dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

15 Formulación 3: líquido

20 Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U. S. n.º de malla 10 y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89; 50 mg) en agua. Se diluyen en agua benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

Formulación 4: comprimidos

25 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

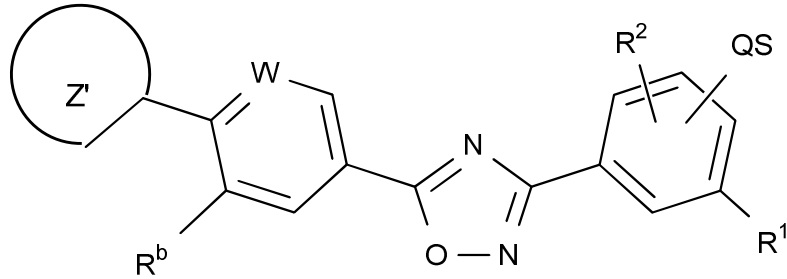
Formulación 5: inyección

Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

30

REIVINDICACIONES

1. Derivado de oxadiazol de fórmula (I)



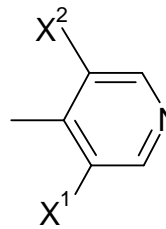
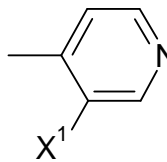
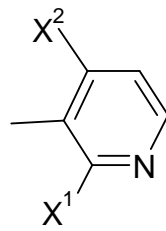
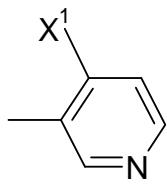
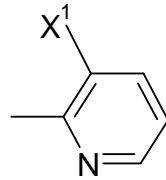
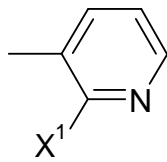
donde

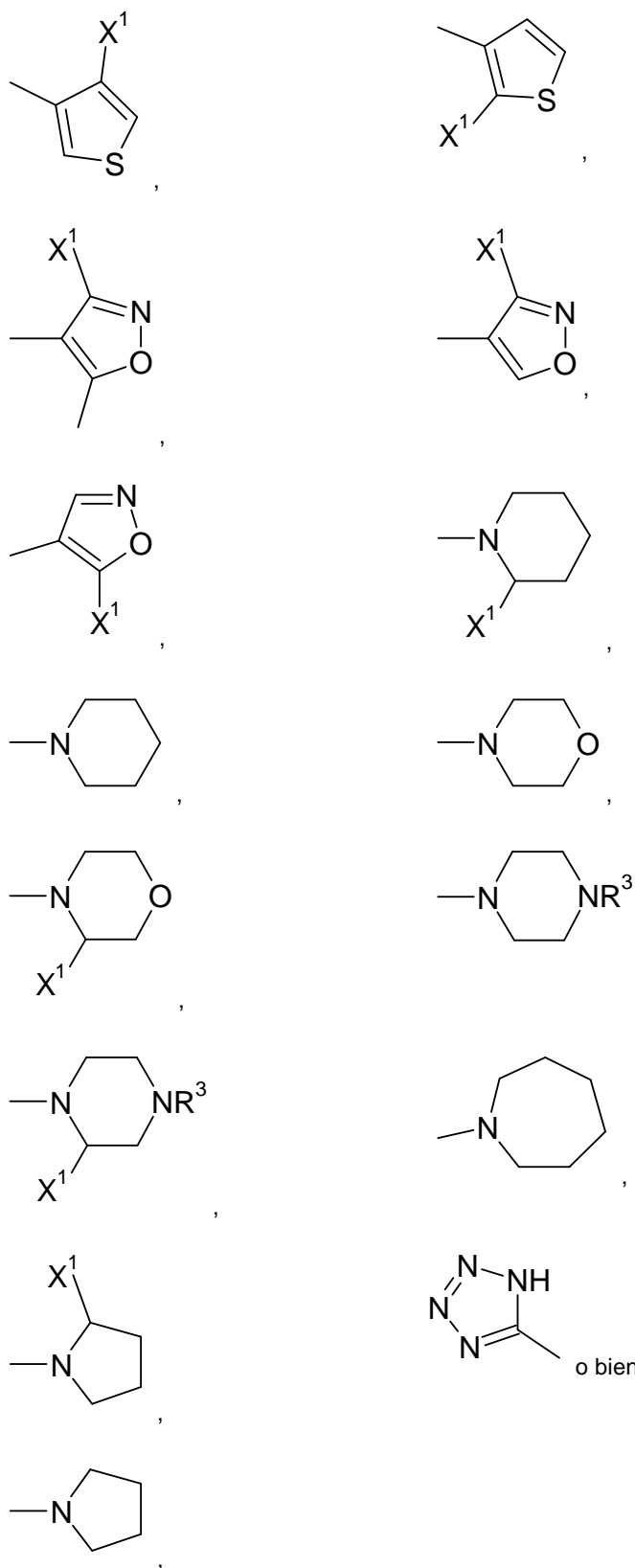
5 R^1, R^2 indican H, Hal, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , OH, A u OA,

QS indica $-COOR^3$, $-CON(R^3)(CH_2)_nCO_2R^3$, $-CONR^3(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)CO_2R^3$, $-CH_2N(R^3)(CH_2)_nCO_2R^3$, $-CH_2NR^3(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)CO_2R^3$, $-CH_2O(CH_2)_nCO_2R^3$, $-CH_2O(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)CO_2R^3$, $-O(CH_2)_nCO_2R^3$ u $-O(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)CO_2R^3$,

W indica CH o N,

10 Z' indica





X¹, X² indican independientemente entre sí F, Cl, -OCH₃, -CH₃, -C₂H₅, -CF₃, -OCF₃, -O-isopropilo, -O-isobutilo, -OCH₂CN, -OCH₂ciclopropilo, -CH₂OH, -CH₂O-isopropilo, -CH₂O-isobutilo, -CH₂OCH₂ciclopropilo, -CH₂NMe₂, -CH₂OC₂H₅, -NHCOMe, -NHCOEt, -NHSO₂NMe₂, -NHSO₂propilo, -

CH₂morfolino, -CH₂pirrolidina, -CH₂NHMe, -SO₂Me, -CH₂SO₂Me, -C≡C-CH₂OMe, -(CH₂)₃OMe, -O(CH₂)₂OMe, -CO₂H, -OH, -NO₂, -CN, -NHSO₂CH₃ y/o fenilo o piridilo y piperidina o morfolino

5 R^b es, A, Hal, OCF₃, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA, CN, NO₂, N(R³)₂, (CH₂)_nSO₂N(R³)₂, SO₂N(R³)₂, (CH₂)_nNR³SO₂A, (CH₂)_nSO₂A, (CH₂)_nN(SO₂A)₂, NR³CON(R³)₂ o NR³COA, NR³SO₂N(R³)₂, o si R¹ o R² es Hal, también CF₃, OR³.

10 A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OR³, COOR³, CN, N(R³)₂ o Het y donde uno o más grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR³, CO o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C- o grupos cicloalquilalquileo con 3 a 7 átomos de C, o indica cicloalquilo y cicloalquilalquileo con 3-7 átomos de C del anillo

Hal es F, Cl, Br o I,

R³ es H o A; 2 grupos geminales R³ juntos pueden formar un anillo con el átomo al que están unidos y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

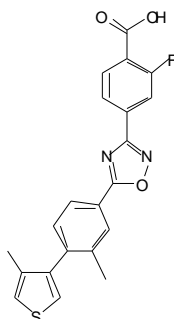
15 y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1:

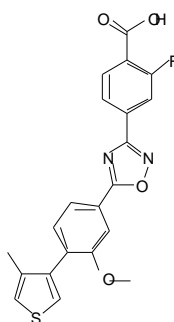
N.º de ejemplo

Fórmula

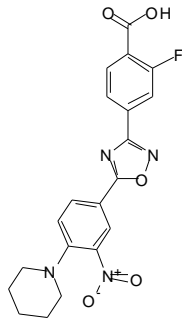
9



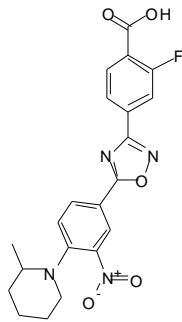
12



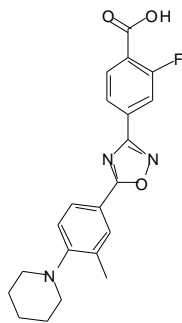
14



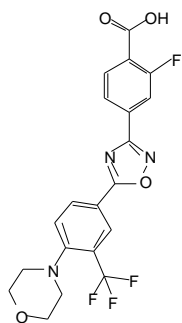
15



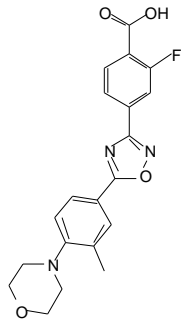
16



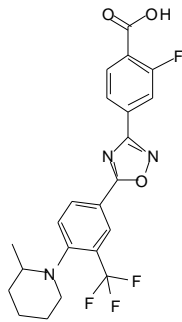
17



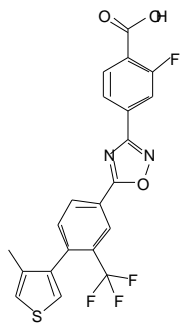
18



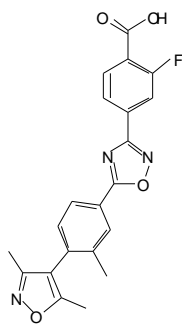
19



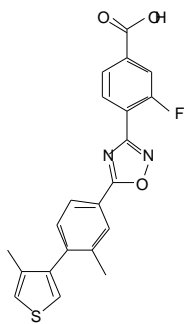
23



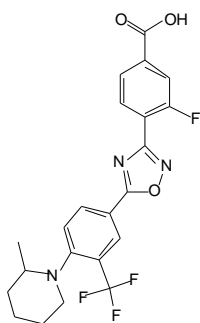
25



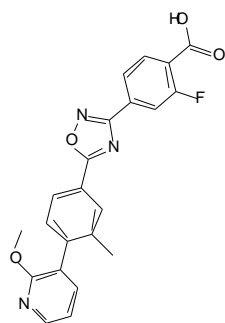
26



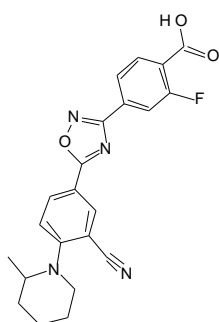
27



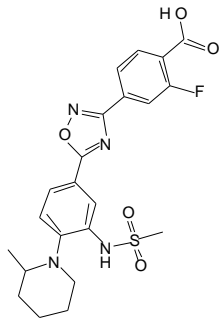
28



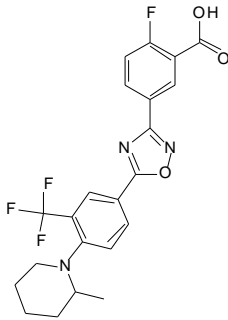
29



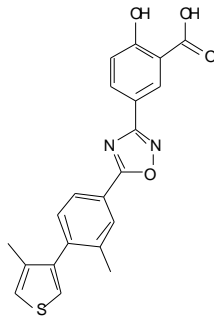
30



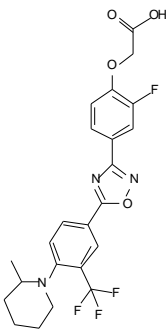
33

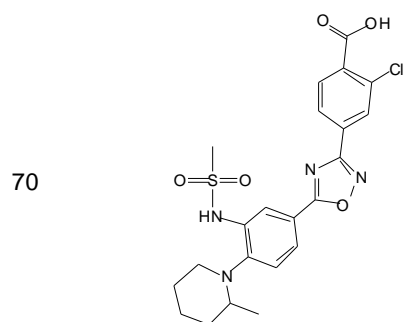
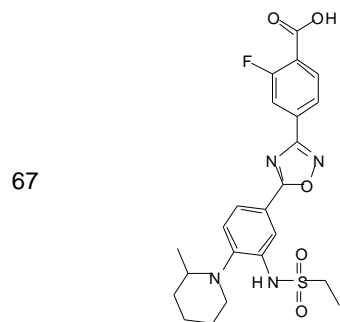
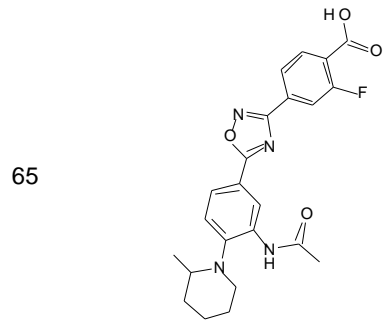
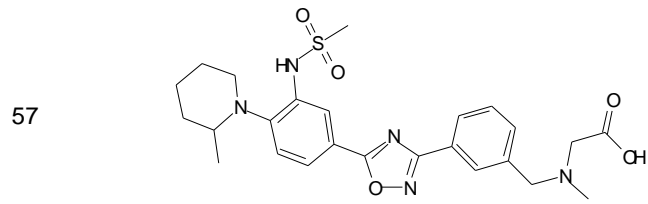


44

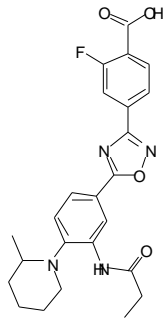


47

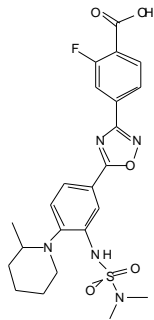




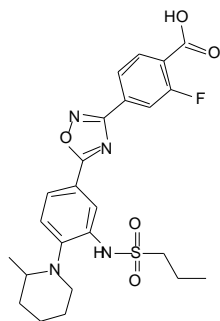
72



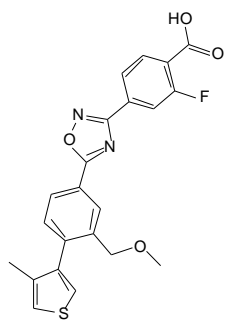
73



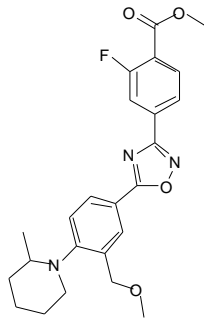
74



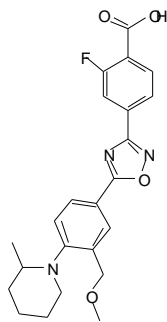
93



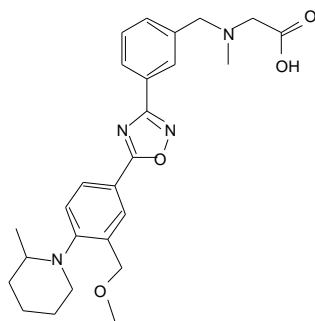
113



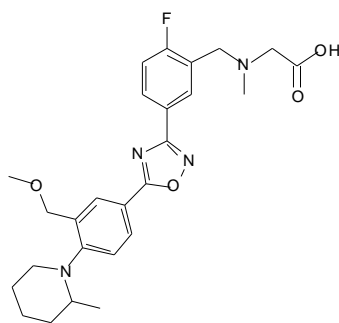
114



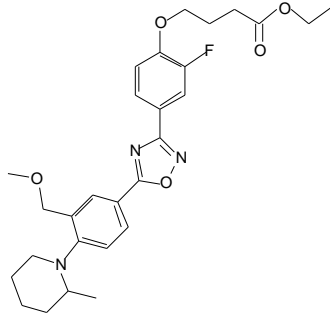
142



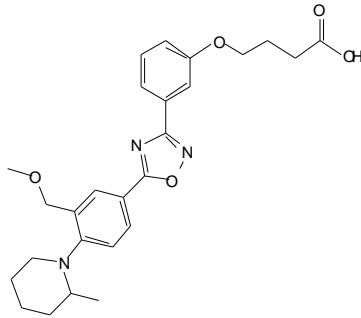
152



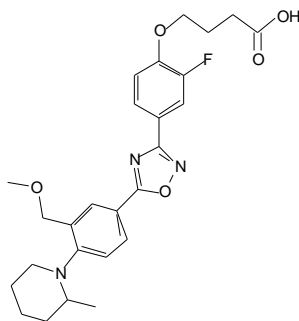
163



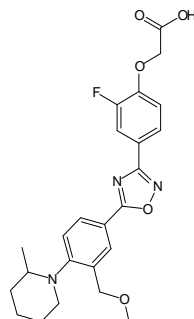
164



165



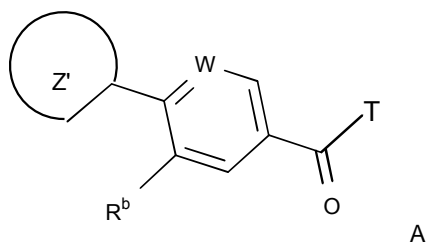
169



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

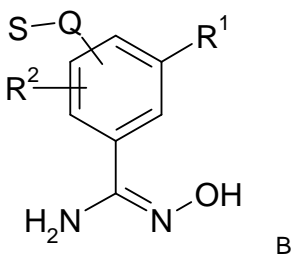
3. Proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 y sus sales, caracterizado porque

un compuesto de fórmula A



- 5 donde W, Z' y R^b tienen los significados dados anteriormente, y T es OH, o un grupo saliente, que reacciona con

un compuesto de fórmula B



- 10 donde R¹, R² y QS tienen los significados dados en la reivindicación 1 en presencia de una base adecuada, o en caso de que T sea OH, en presencia de un reactivo de condensación adecuado, y el producto resultante se cicla,

y opcionalmente una base o ácido de fórmula (I) se convierte en una de sus sales.

- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 o 2 y/o sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

5. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 o 2 y/o sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.

- 20 6. Conjunto (kit) compuesto por envases independientes de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 o 2 y/o sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

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

7. Uso de compuestos según la reivindicación 1 o 2, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno asociado a esfingosina-1-fosfato seleccionado a partir de un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

30

8. Uso de compuestos según la reivindicación 1 o 2, y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.

9. El uso según la reivindicación 8, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica seleccionada entre el grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampoloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante, síndromes autoinmunes, como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, diabetes de tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes posinfecciosas como fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampoloso, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behçet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias reversible, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma crónico o inveterado, asma tardío e hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enterocolitis necrosante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, migrañas, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arterioesclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodontio, hueso alveolar y sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil previniendo la depilación o proporcionando germinación de pelo y/o favoreciendo la generación y el crecimiento del pelo, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión de órganos por isquemia-reperfusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por el oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, catarata, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del vítreo, quemadura de la córnea por álcalis, dermatitis eritema multiforme, dermatitis ampollosa por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C₄, enfermedad de Behçet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis vírica, shock, anorexia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática crónica reagudizada, aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo, infección bacteriana crónica y asma.