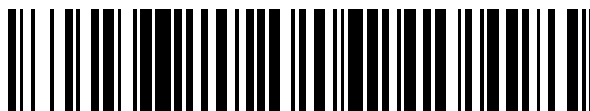


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 183**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (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: **29.03.2010 PCT/EP2010/054100**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2010 WO10115751**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2010 E 10711881 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2414341**

54 Título: **Derivados de oxadiazol**

30 Prioridad:

03.04.2009 EP 09157301

16.04.2009 US 169773 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2018

73 Titular/es:

MERCK SERONO SA (100.0%)
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaud, CH

72 Inventor/es:

QUATTROPANI, ANNA;
MONTAGNE, CYRIL;
SAUER, WOLFGANG;
CROSIGNANI, STEFANO y
BOMBRUN, AGNÈS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 652 183 T3

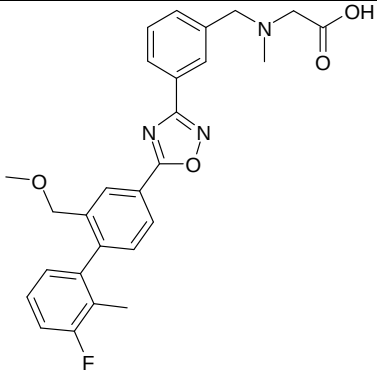
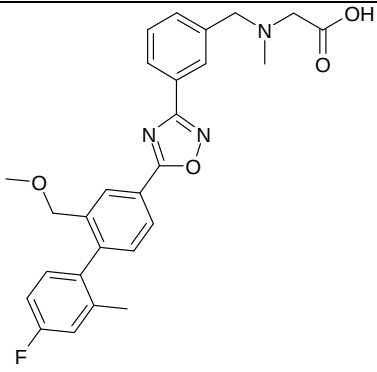
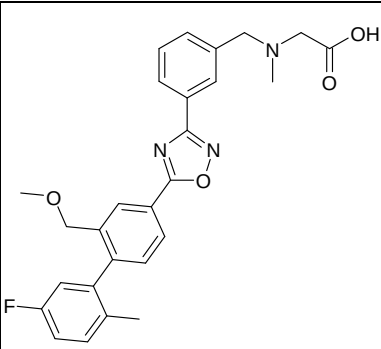
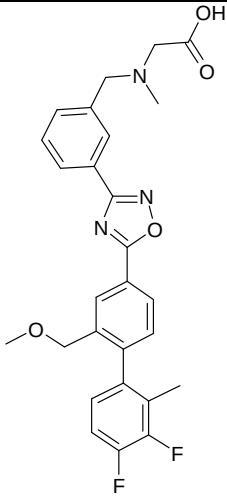
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

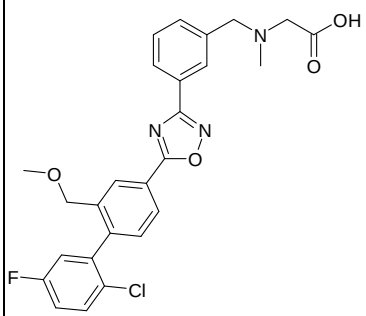
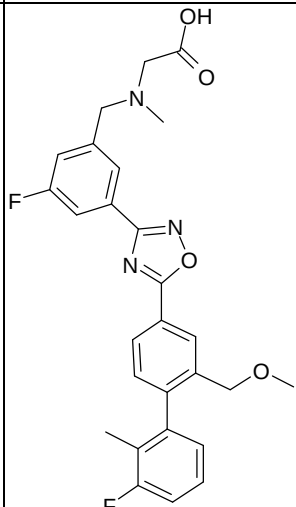
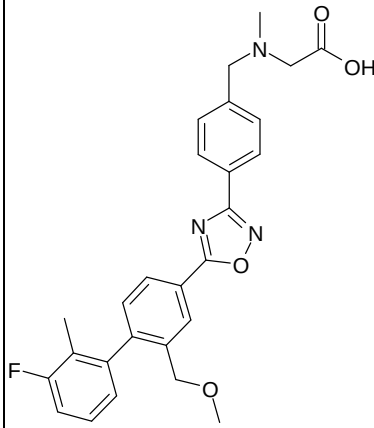
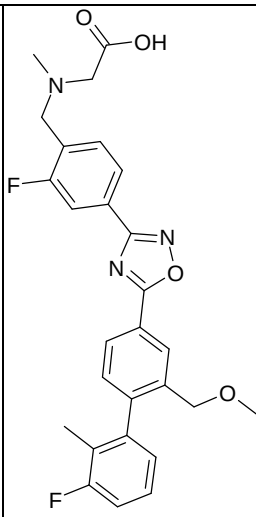
DESCRIPCIÓN

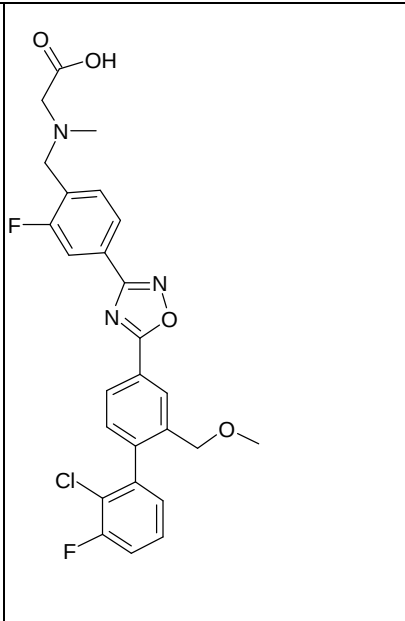
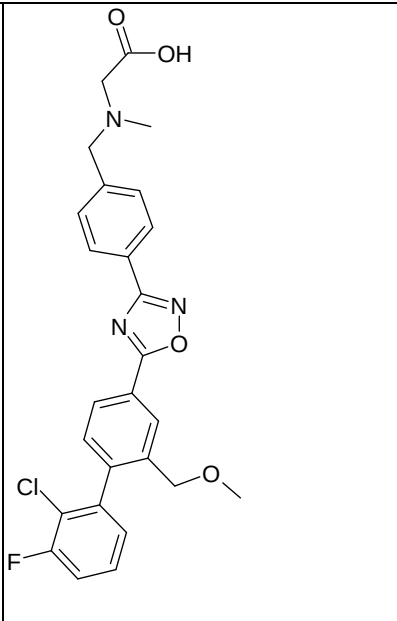
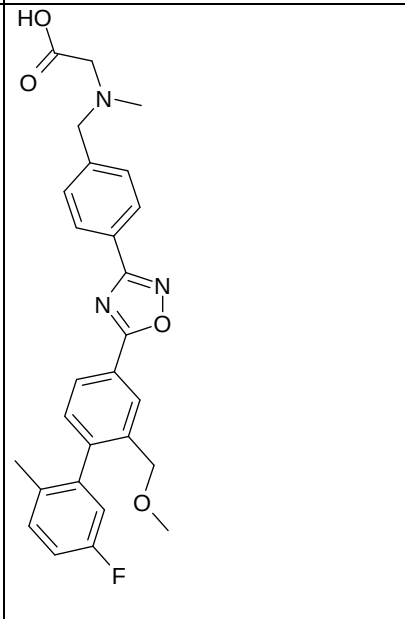
Derivados de oxadiazol

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 seleccionados a partir del siguiente grupo:

N.º de ejemplo	Estructura	N.º de ejemplo	Estructura
35			
36		37	
42			

65			
88			
90		91	

121	 <chem>COCC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(F)=CC(=C3)N4C(=N5C(=O)OCCN(C)C5)C(=O)N4)C2=O</chem>	122	 <chem>COCC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(F)=CC(=C3)N4C(=N5C(=O)OCCN(C)C5)C(=O)N4)C2=O</chem>
127	 <chem>COCC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(F)=CC(=C3)N4C(=N5C(=O)OCCN(C)C5)C(=O)N4)C2=O</chem>		

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

Los compuestos de la presente invención 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 inmunitarias. 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.

5 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 ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, dermatitis atópica y asma. También son útiles como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias.

10 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 Bioorg Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3679-3683.

En la solicitud de patente EP07117921.2 se describen derivados de oxadiazol.

15 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 la presente invención y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos 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.

20 De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S1P₁/Edg1, especialmente los que tienen mayor selectividad por este receptor que por 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.

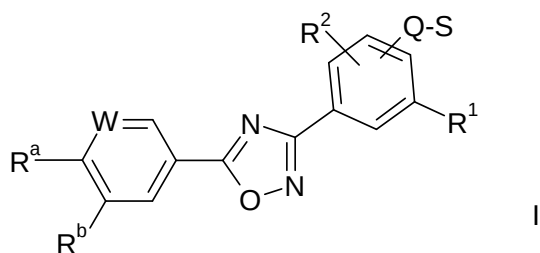
25 La invención además se refiere a la fabricación de un medicamento para la mejora de la función vascular, ya sea en monoterapia o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

30 Los compuestos oxadiazol de la presente invención 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:

35 ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), μ M (micromolar), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), ACN (acetonitrilo), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), BOC (*tert*-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 (diisopropil-etilamina), 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-ilo)-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 *tert*-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 (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (THF), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

La preparación de los compuestos de la presente invención se demuestra a modo de ejemplo para los compuestos de fórmula (I):



donde

R^1, R^2 indican H, Hal, CF_3 , OCF_3 , CN o NO_2 , OH, A, OA,

S es $NHCOMe$, $COOR^3$, SO_2A , $CONA_2$

5 Q indica $(CH_2)_mX(CH_2)_{m^*}$ o, si S indica $NHCOMe$, SO_2A , Q también indica un enlace sencillo,

X es $-NR^3-$, $-COO-$

W indica CH o N,

R^a es Ar o Het,

10 R^b es CH_3 , CH_2CH_3 , OR^3 , Hal, OCF_3 , $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOA$, $(CH_2)_nN(R^3)_2$, CN, NO_2 , $N(R^3)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^3)_2$, $SO_2N(R^3)_2$, $(CH_2)_nNR^3SO_2A$, $(CH_2)_nSO_2A$, $(CH_2)_nN(SO_2A)_2$, $NR^3CON(R^3)_2$ o NR^3COA , $NR^3SO_2N(R^3)_2$, o cuando Q indica $(CH_2)_mX(CH_2)_{m^*}$ siendo X $-COO-$ o $-NR^3-$ donde R^3 es H, R^b también indica CF_3 .

A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más, preferiblemente 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OR^3 , $COOR^3$, CN, $N(R^3)_2$ y donde uno o más, preferiblemente 1 a 7 grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, $-NR^3CO-$, $-CO-$ o S y/o por grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$ o grupos cicloalquilenos con 3 a 7 átomos de C, o indica cicloalquilo y cicloalquilalquilenos con 3-7 átomos de C del anillo,

Hal es F, Cl, Br o I,

Ar indica un anillo carbocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 14 átomos de carbono, que puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, CH_3 , $-CH_2CH_3$, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, OCF_3 , $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SOA o SO_2A , fenilo, piridilo, $[C(R^3)_2]_n-COOR^3$ y/o $-O[C(R^3)_2]_n-CON(R^3)_2$, de modo que al menos un átomo adyacente al átomo que une el grupo Ar al resto de la molécula lleva uno de dichos sustituyentes.

Het indica un anillo heterocíclico insaturado o aromático monocíclico o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-cicloalquilo$, OR^3 , OCF_3 , $N(R^3)_2$, $NR^3CON(R^3)_2$, NO_2 , CN, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$, $-[C(R^3)_2]_n-CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SOA , fenilo, piridilo y/o SO_2A , de modo que al menos un átomo adyacente al átomo que une el grupo Het al resto de la molécula lleva uno de dichos sustituyentes.,

R^3 es H o A; 2 grupos geminales R^3 juntos pueden formar un anillo con el átomo al que están unidos,

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

y

30 n, m^* son independientemente entre sí 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

Dependiendo de la naturaleza de R^1 , R^2 , 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 R^1 , R^2 , R^a , R^b , W, Q y S son como se define anteriormente en la descripción.

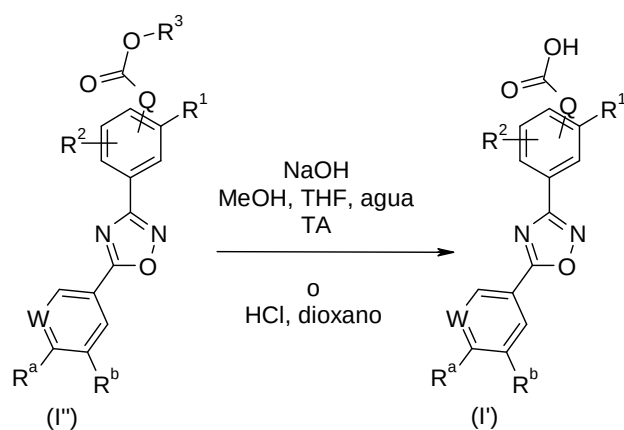
35 En general, los compuestos oxadiazol según la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente asequibles. Si dichos materiales de partida no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante técnicas de síntesis convencionales. Los siguientes 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.

5 Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, donde R^a , R^b , R^1 , R^2 , Q y S son como se define anteriormente, se pueden convertir a compuestos alternativos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, R^a , R^b , R^1 , R^2 , Q y S son como se define anteriormente, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por una persona experta en la materia.

10 En general, los compuestos de fórmula (I'), donde R^1 , R^2 , R^a , R^b , W y Q son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante hidrólisis de los derivados éster de fórmula (I''), donde R^3 es como se define anteriormente y más preferiblemente R^3 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).

15 Esquema 1



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

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

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

20 N-(2-Fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de etilo

[(3-{5-[3-(Metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de *terc*-butilo

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

3-[(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de *terc*-butilo

3-[(3-{5-[3-(Metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de *terc*-butilo

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

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

3-[(3-{5-[4-(2-Metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de *terc*-butilo

N-Metil-N-(3-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de *terc*-butilo

N-Metil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de *terc*-butilo

30 2-Cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo Ejemplo 13, etapa 1

- N-(2-Cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de metilo
- N-(4-{5-[2'-Etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoil)-beta-alaninato de etilo
- N-(3-{5-[4-(2-Etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 5 N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil) bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(3-Fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-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-(3-{5-[3-(Metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[3'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[4'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[5'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- [(3-{5-[4-(2-Metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo
- 15 N-(3-{5-[3',4'-Difluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-[(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-beta-alaninato de etilo
- N-[(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-N-metilglicinato de metilo
- N-Metil-N-(3-{5-[4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-Metil-N-(3-{5-[4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- 20 2,5-Difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo
- N-(2,5-Difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de metilo
- [(3-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo
- N-(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[4'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 25 N-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Bromo-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 30 N-(3-Fluoro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-Fluoro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

- N-Isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-Etil-N-(3-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- 5 N-Etil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(3-Fluoro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[2'-Cloro-5'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Hidroxietil)-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-Etil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- 10 N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- 2-((2-Metoxi-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- 15 N-Metil-N-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- 20 N-(2-Fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-[2-(3-{5-[2-(Metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-Fluoro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 25 N-(4-{5-[3'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-(2-Etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-Cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 30 N-(2-Fluoro-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-(Metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(terc-Oxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo

- N-{4-[5-(2-Etoxi-2'-etilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-Metil-N-(4-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- N-Isopropil-N-(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(3-Fluoro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 5 N-Isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Etil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Fluoro-3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 10 N-(2-Fluoro-3-{5-[2-(metoximetil)-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-Etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 4-[Metil(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]butanoato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 15 [(2-Fluoro-4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-Cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(2-Etil-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3,4-Difluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 20 N-(4-{5-[5'-Fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 2-((2-Cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- N-{4-[5-(2,2'-Dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{4-[5-(2,2'-Dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{3-[5-(2,2'-Dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- 25 N-{3-[5-(2,2'-Dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-Cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2-Cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(3-{5-[2-Cloro-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-5-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-(4-{5-[2'-(Difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo
- 30 N-(2-Metoxietil)-N-(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo
- [(4-{5-[2'-Metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo

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

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

2-((3-Cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

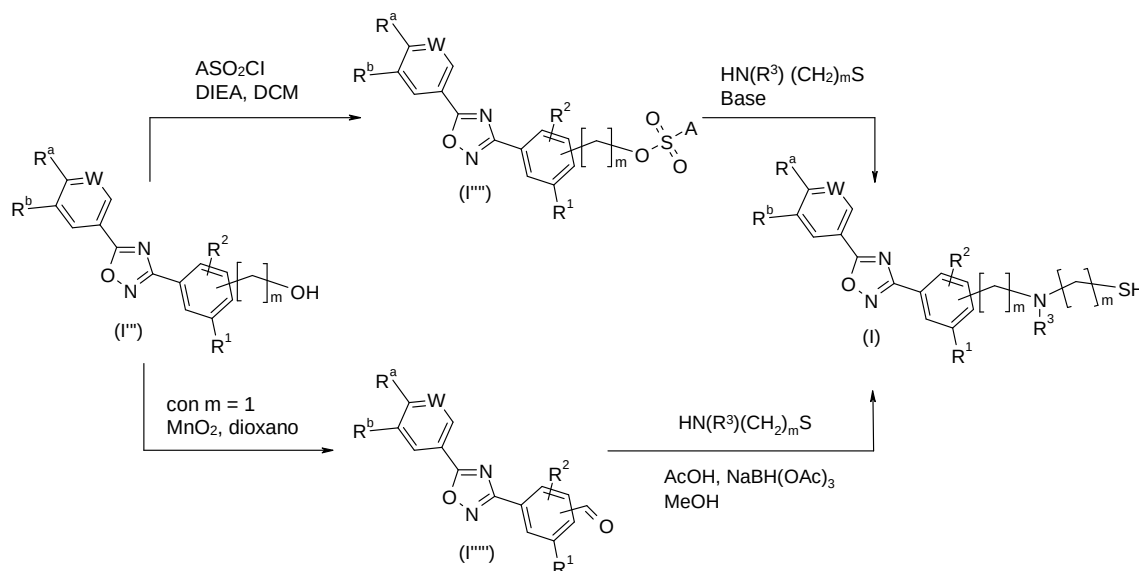
2-((2,6-Difluoro-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

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

se describe más en particular en los ejemplos.

Alternativamente, los derivados alcohol de fórmula (I''') pueden convertirse en los correspondientes derivados amina de fórmula (I), donde $Q = (CH_2)_mX(CH_2)_m$ con $X = -NR^3-$, y S, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y R^b son como se define anteriormente, como se indica en el esquema 1a. Los compuestos de fórmula (I''') se pueden transformar primero en los correspondientes grupos mesilo o tosilo (I'''), los cuales pueden reaccionar después con una amina $HN(R^3)(CH_2)_mS$, obteniéndose compuesto de fórmula (I) donde $Q-S = (CH_2)_mN(R^3)(CH_2)_mS$ y S, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y R^b son como se define anteriormente (esquema 1a). El alcohol (I''') se puede oxidar en el aldehído (I''') correspondiente usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, como por ejemplo, pero sin limitaciones, las condiciones de oxidación de Swern, o el uso de MnO_2 como agente oxidante para alcoholes bencílicos, como se ilustra en el esquema 1a. A continuación, una aminación reductora de los compuestos de fórmula (I''') con una amina $HN(R^3)(CH_2)_mS$ adecuada, permite obtener compuestos de fórmula (I), donde S, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^a y R^b son como se define anteriormente.

Esquema 1a



20 El método para preparar los derivados alcohol de fórmula (I''') seleccionados a continuación:

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

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

2-(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol

(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)metanol

25 (4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)metanol

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

(2,6-difluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

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

se describe más en particular en los ejemplos.

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

5 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbenzaldehído

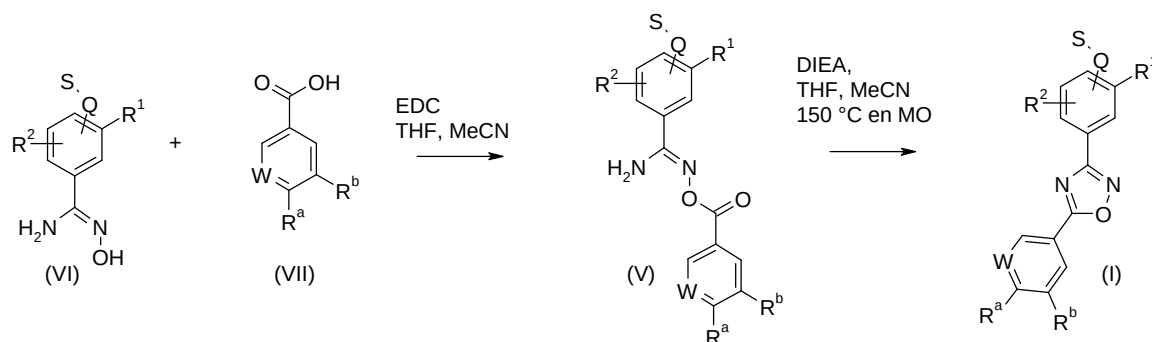
4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído

4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzaldehído

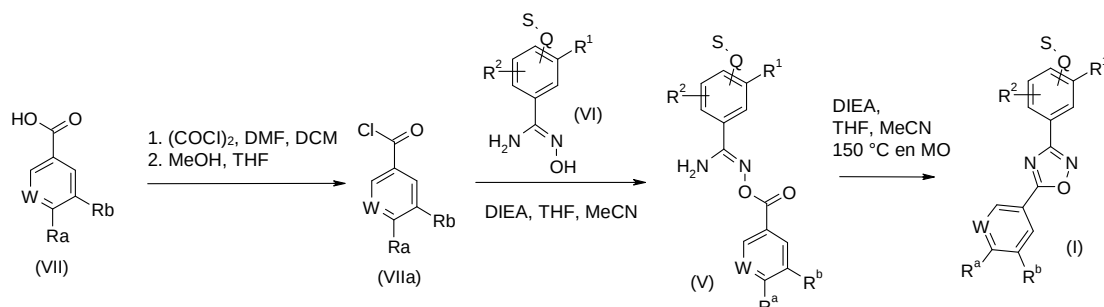
se describe más en particular en los ejemplos.

10 Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 , R^2 , 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 el acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (VII) con una amidoxima de fórmula (VI), donde R^1 , R^2 , R^a , R^b , W, Q y S son como se define anteriormente. Los protocolos generales de dicho acoplamiento 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 acoplamiento 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 DCM, 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 acoplarse 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 adecuado como ACN, THF, piridina, DMF, en presencia o ausencia de una base como DIEA, TEA o fluoruro de tetrabutilamonio.

Esquema 2



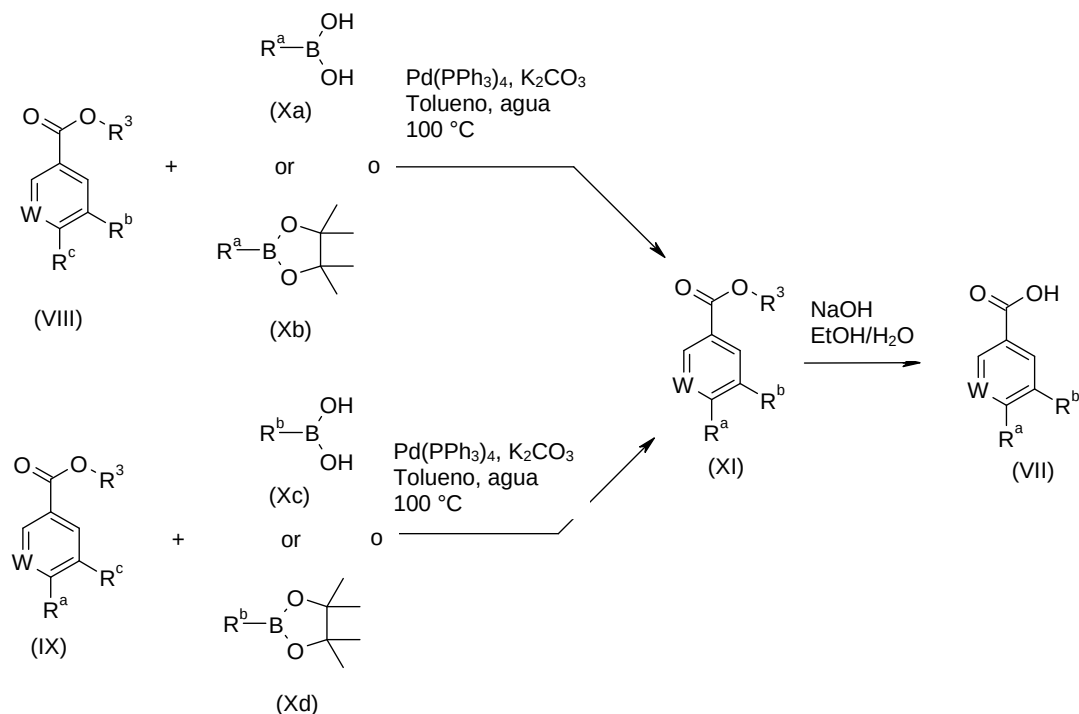
Esquema 3



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 acoplamiento catalizada por metal o sustitución nucleofílica aromática en el correspondiente ácido benzoico halogenado o benzoato de alquilo.

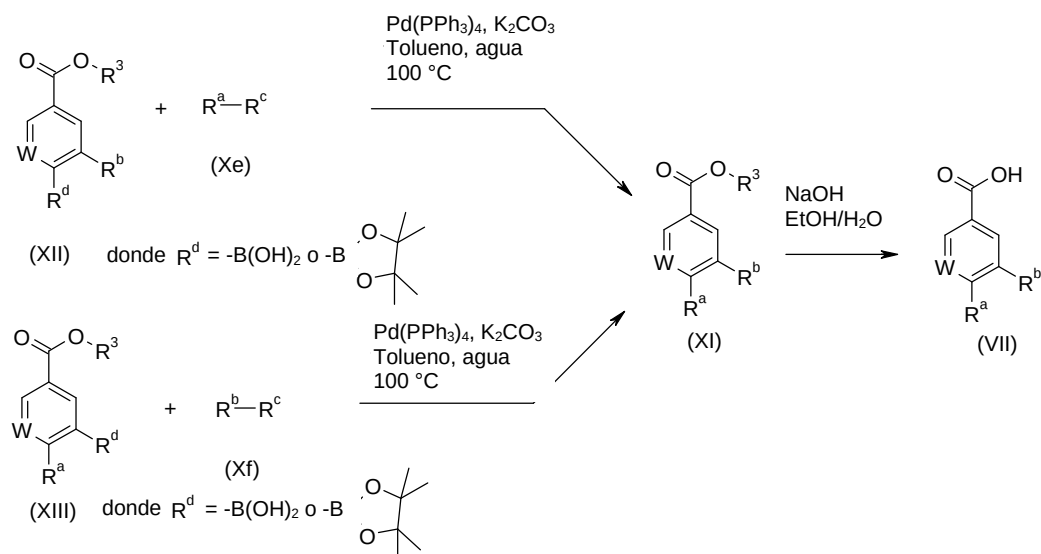
Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^a, R^b y W son como se definen anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal seguida de hidrólisis del éster (XI) resultante, como se muestra en el esquema 4 más adelante. Más en particular, pueden obtenerse mediante reacción de acoplamiento 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 térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas en presencia de una base, como por ejemplo, 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 es como se definió anteriormente y el ácido borónico (Xc) o su éster (Xd) pueden acoplarse 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



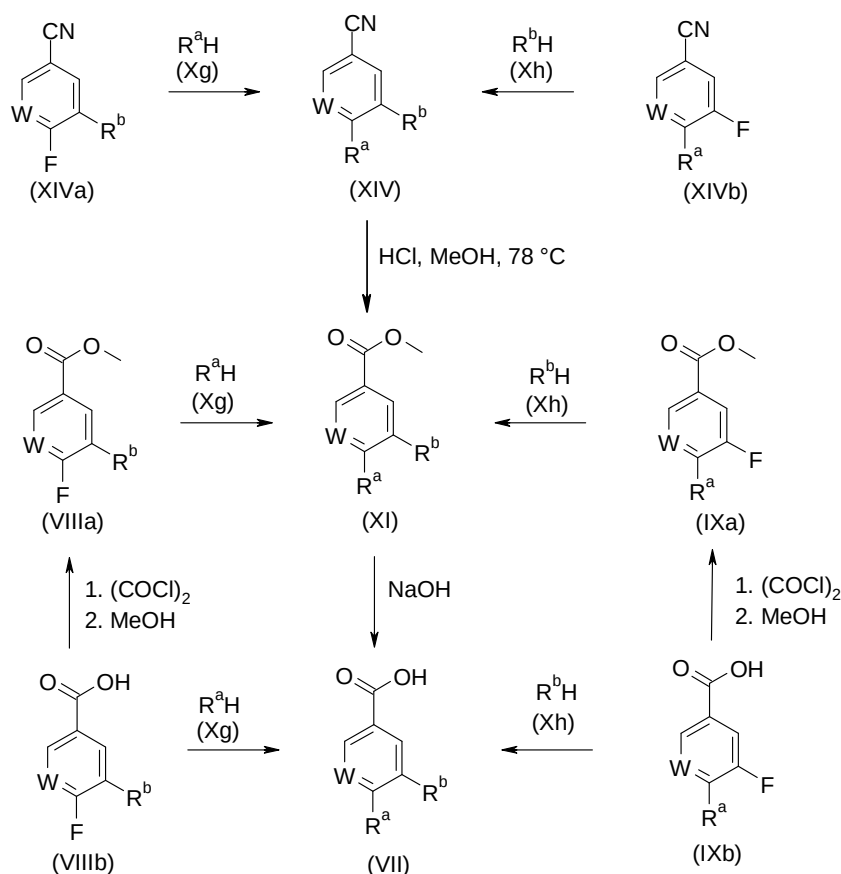
- 5 Una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W son como se define anteriormente, puede ser a través de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyura entre un benzoato de alquilo y ácido borónico o su derivado éster de fórmula (XII) o (XIII), donde R^d es un ácido borónico o tetrametil-dioxaborolano, 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 bien conocidas de la reacción de Suzuki-Miyura como se muestra en el esquema 5 más adelante y se describe anteriormente. El éster resultante puede hidrolizarse en compuestos de
- 10 fórmula (VII) en las condiciones descritas anteriormente y en los ejemplos que aparecen a continuación.

Esquema 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 hora a 24 h. También puede usarse puro, como solvente, un derivado amino R^aH de fórmula (Xg). Alternativamente, 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 aproximadamente 100 °C, preferiblemente a 78 °C, durante 12 h a 48 h.

Esquema 6

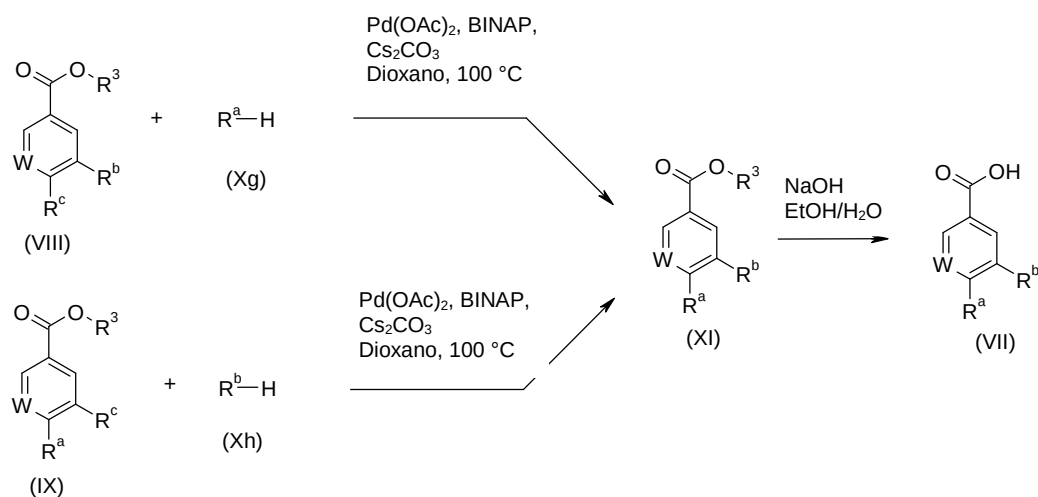


Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (IXa), donde R^a , R^b y W son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis, como se describe a continuación en los ejemplos. Típicamente, pueden prepararse mediante esterificación del correspondiente ácido benzoico, (VIIIb) y (IXb) respectivamente, como por ejemplo, pero sin limitaciones, la formación del correspondiente cloruro de ácido con cloruro de oxalilo, seguido de la adición del alcohol adecuado, como MeOH para el carboxilato de metilo, a temperaturas que oscilan de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, preferiblemente a TA durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 horas.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde R^a , R^b y W son como se definen anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción de acoplamiento cruzado 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 acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig entre un benzoato de alquilo de fórmula (VIII) o (IX), donde

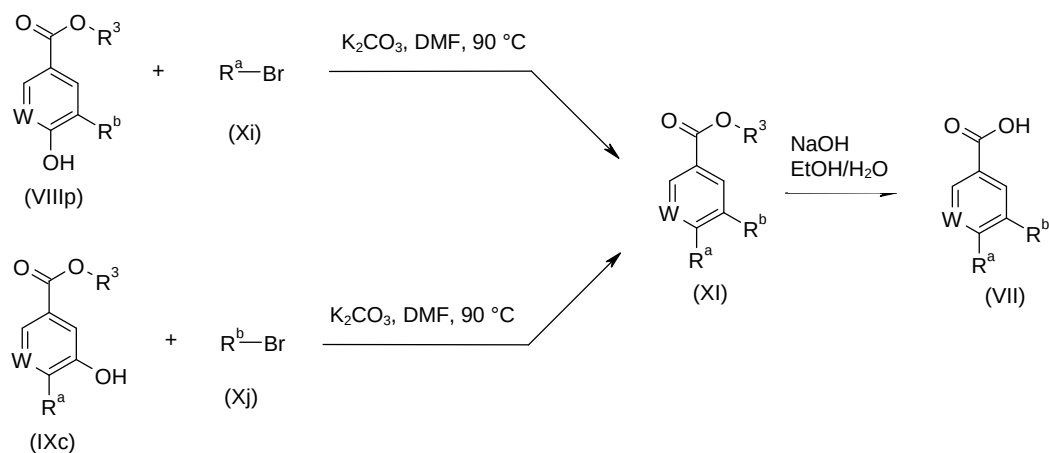
R^c puede ser preferiblemente Br, I o un éster de sulfonato como triflato y un derivado amino, respectivamente (Xg) o (Xh), usando condiciones de reacción de Buchwald-Hartwig bien conocidas como se muestra en el esquema 7 más adelante (Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131-209; 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 amino (Xg) y (Xh) respectivamente se calientan a diversas temperaturas mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas en presencia de una base, como por ejemplo, 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 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 °C a aproximadamente 60 °C, preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Esquema 7



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.

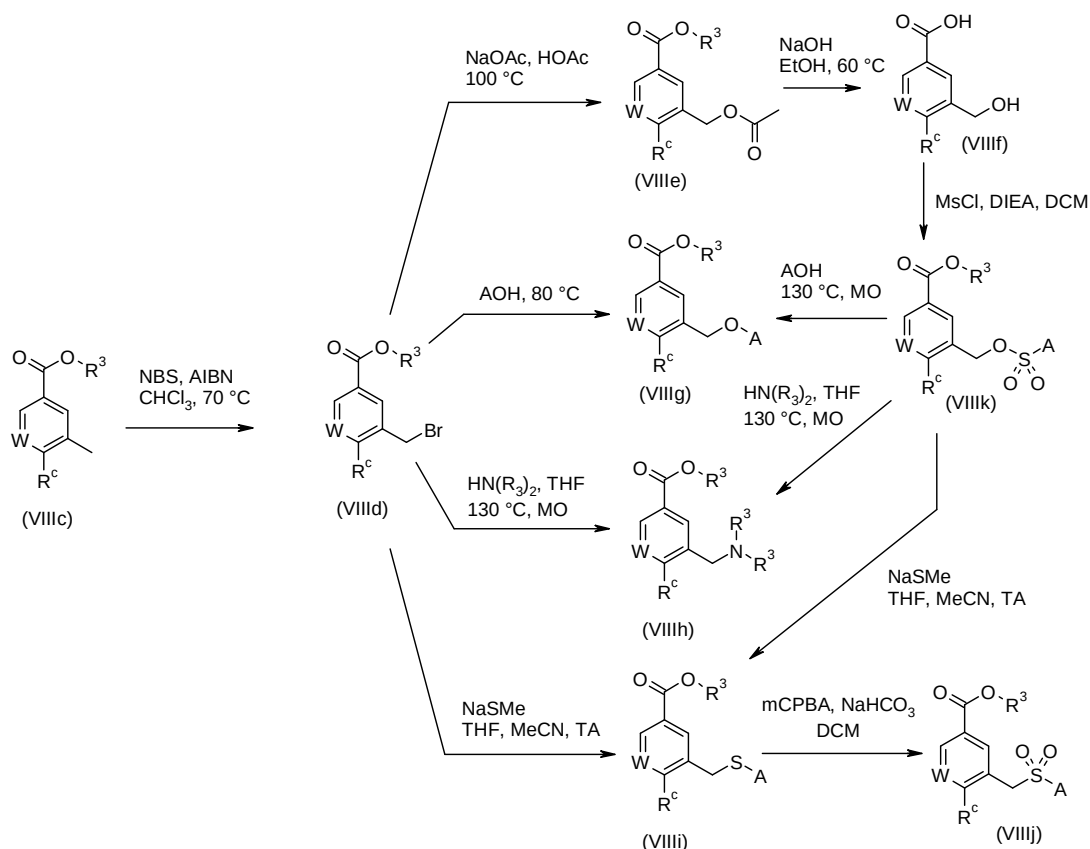
Esquema 8



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,

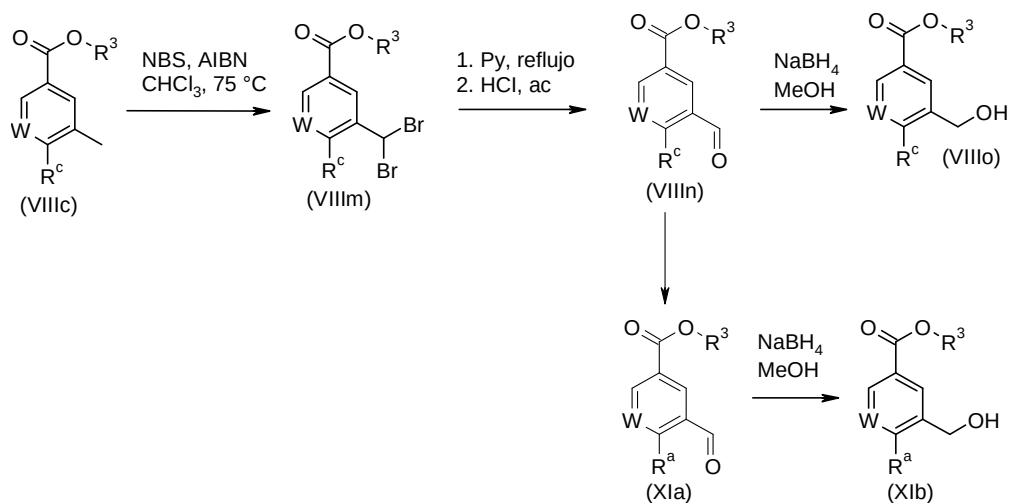
los compuestos de fórmula (VIII), respectivamente (VIIIf), (VIIIg), (VIIIh) y (VIIIi), pueden prepararse mediante brominación del correspondiente derivado toluilo (VIIIc) seguida de una reacción S_N2 en el derivado bromuro de bencilo (VIIId) con un grupo adecuado, como por ejemplo, pero no exclusivamente, 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 $HN(R^3)_2$ 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 Rb es $(CH_2)OH$, 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 $(CH_2)OH$ como se describe más adelante en los ejemplos.

Esquema 9



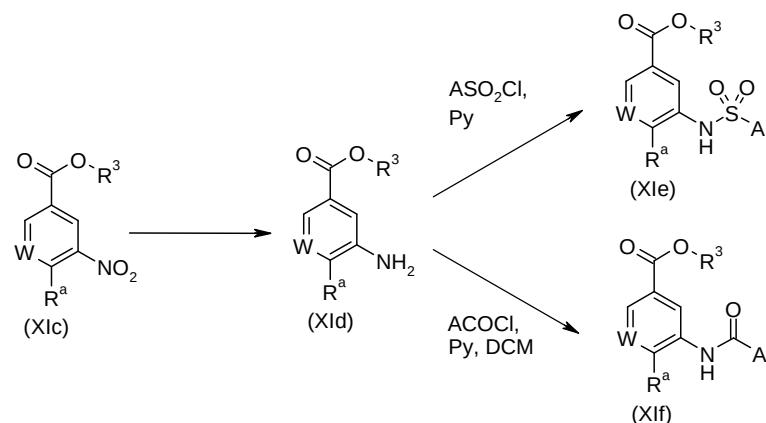
Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIIIf) pueden prepararse mediante doble brominación de (VIIIc), seguido de hidrólisis de (VIIIm), como se describe en el esquema 10. La reducción del derivado benzaldehído resultante de fórmula (VIIIn), con un agente reductor adecuado, como por ejemplo, pero sin limitaciones, $NaBH_4$, produce el alcohol bencílico de (VIIIf), compuesto (VIIIo). La transformación de compuestos de fórmula (VIIIn) en compuestos de fórmula (XIa) mediante reacción de acoplamiento cruzado 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.

Esquema 10



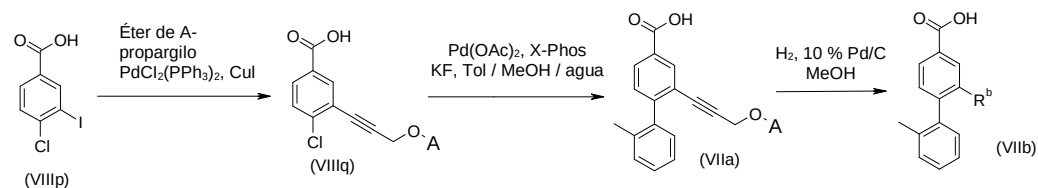
5 Cuando R^b es $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{COA}$, donde $n = 0$ y R^a , R^3 y W son como se define anteriormente, los compuestos de fórmula (XIe) o (XIf) respectivamente pueden sintetizarse a partir de los compuestos de fórmula (XIc), como se describe en el esquema 11. Tras la reducción del grupo nitro, la anilina (XIId) resultante puede transformarse en una sulfonamida (XIe) con la adición de ASO_2Cl o en una amida (XIIf) con la adición de ACOCI , 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).

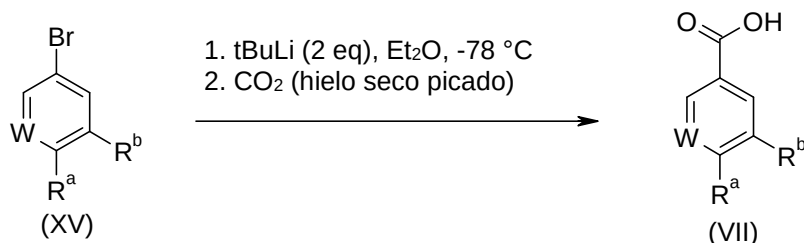
Esquema 12



20 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



5 El método para preparar ácidos benzoicos de fórmula (VII) seleccionados a continuación:

ácido 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

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

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

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

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

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

ácido 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxílico

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

ácido 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico

15 ácido 4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico

ácido 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

ácido 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

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

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

20 ácido 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

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

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

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

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

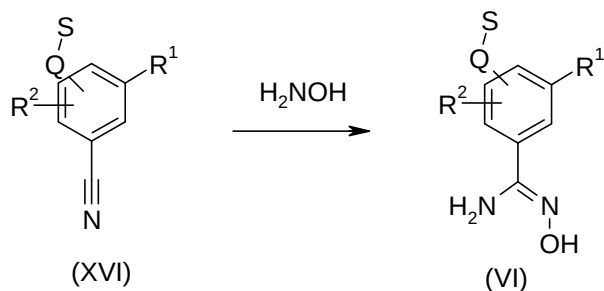
25 ácido 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxílico

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

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (VI), donde R^1 , R^2 , 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.

5 Esquema 14



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

N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoi]-beta-alaninato de etilo

{{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)acetato de terc-butilo

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

{{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)acetato de terc-ilo

4-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2,3-difluoro fenoxi]butanoato de etilo

N'-hidroxi-3-(metilsulfonil)bencenocarboximidamida

3-{{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)propanoato de terc-butilo

15 {{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}(metil)amino]acetato de terc-butilo

N-{3-[amino(hidroxiimino)metil] bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alaninato de terc-butilo

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

N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

20 3-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-N'-hidroxibencenocarboximidamida

N'-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)bencenocarboximidamida

4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida

3-[[2,3-dihidroxipropil](metil)amino]metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida

3-[[bis(2-hidroxietil)amino]metil]-N'-hidroxibencenocarboximidamida

25 N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

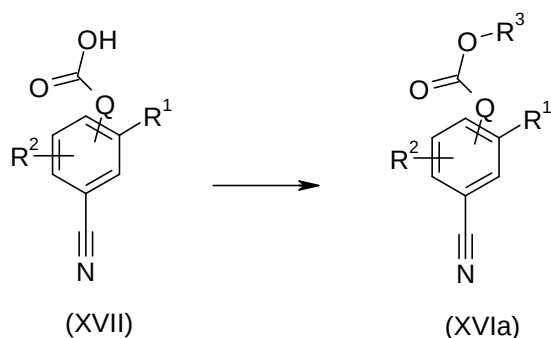
N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-bromobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

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

- 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo
- éster terc-butílico del ácido 3-{etil-[3-(n-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-amino}-propiónico
- N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-hidroxietil)-beta-alaninato de terc-butilo
- 5 N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo
- 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2,5-difluorobenzoato de metilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-metoxibencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo
- 10 N-{2-fluoro-3-[(hidroxiamino)(imino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- éster terc-butílico del ácido 3-[[3-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil]-isopropil-amino]-propiónico
- N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo
- 4-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil](metil)amino]butanoato de terc-butilo
- 2-((3-cloro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- 15 N'-hidroxi-4-(hidroximetil)-3-metilbencimidamida
- 2-((2-etil-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencimidamida
- N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo
- N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida
- 20 2-((3-cloro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- 2-((2,6-difluoro-4-(N'-hidroxycarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo
- ácido {3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}acético
- se describe más en particular en los ejemplos.

Esquema 15

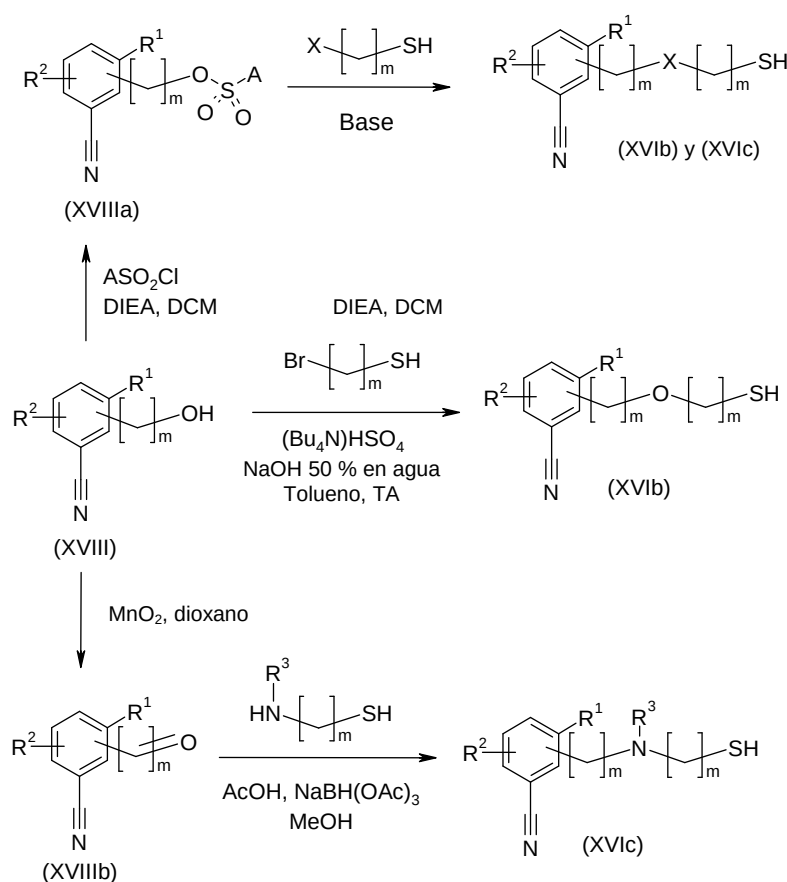


Los compuestos de fórmula (XVI), donde R^1 , R^2 , Q y S son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante técnicas convencionales de síntesis bien conocidas por los expertos en la materia. Típicamente, cuando S es COOR^3 como se define anteriormente, los compuestos de fórmula (XVIa) pueden prepararse mediante el acoplamiento del correspondiente ácido carboxílico de fórmula (XVII) a un alcohol, usando condiciones, como por ejemplo, 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°C a aproximadamente 50°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 acoplamiento 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 de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C , preferiblemente a TA, durante algunas horas, por ejemplo, de una hora a 24 h.

Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (XVIb) donde $Q = (\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_m$, $X = -\text{O}-$, y R^1 , R^2 , m y S se definen como anteriormente, a partir de alcohol (XVIII), mediante la adición de un electrófilo, $\text{LG}-(\text{CH}_2)_m\text{S}$, 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 por ejemplo, pero sin limitaciones, $(\text{Bu}_4\text{N})\text{HSO}_4$ a temperaturas que oscilan de TA a aproximadamente 100°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 $X = -\text{O}-$) o una amina (para $X = -\text{NR}^3-$), obteniéndose los compuestos de fórmula (XVIb) y (XVIc) respectivamente, donde $Q = (\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_m$ 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 $Q = (\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_m$ con $X = -\text{NR}^3-$, 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.

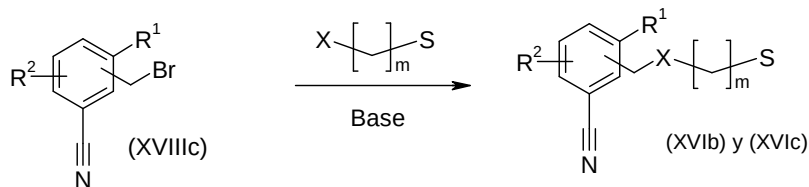
Esquema 16



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 por ejemplo, pero sin limitaciones, DIEA, TEA, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , en

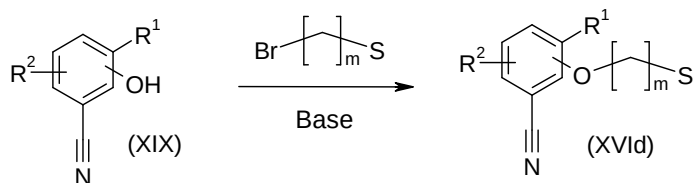
un solvente adecuado como MeCN, THF, DMF, produciendo los compuestos de fórmula (XVIb) y (XVIc), donde Q = (CH₂)X(CH₂)_m, X = -O- o -NR³- respectivamente, y R¹, R², m y S son como se define anteriormente.

Esquema 17



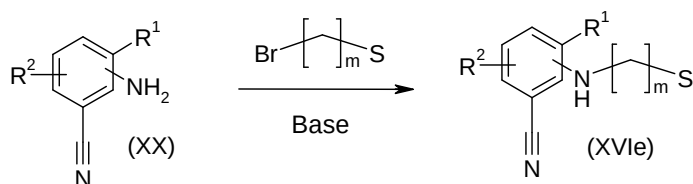
- 5 Un derivado fenol de fórmula (XIX) puede transformarse en compuestos de fórmula (XVIId) mediante una reacción de Mitsunobu o alquilación, usando condiciones conocidas por el experto en la materia y como se describe a continuación en los ejemplos. Típicamente, la alquilación del fenol con LG-(CH₂)_mS, 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, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 100 °C.

10 Esquema 18



- 15 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 por ejemplo, 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

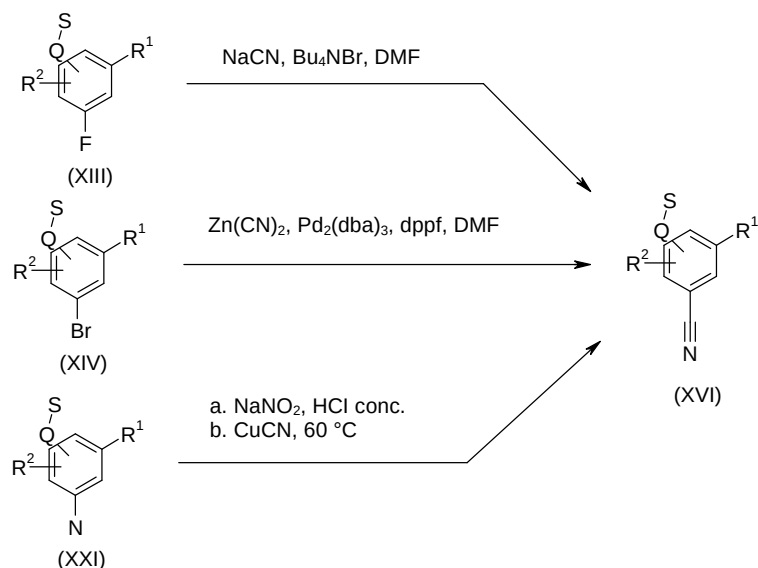


- 20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVI), donde Q, S, R¹ y R² son como se definen anteriormente, pueden obtenerse a partir del correspondiente fluoruro de arilo (XIII) mediante sustitución nucleofílica aromática con una sal de cianuro, típicamente, pero no exclusivamente, cianuro sódico 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.
- 25

- 30 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 por ejemplo, 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 por ejemplo, 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.

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, benzatrina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla mediante 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.

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.

En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán 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.

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 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.

- 5 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.

10 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.

- 15 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 protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindirse de forma selectiva.

20 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 reacciones), 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 alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo y tolilo; ariloxialcanóilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ («carbобензохи»), 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.

35 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 son cruciales ya que se eliminan de nuevo después de la reacción química o de la secuencia de reacciones 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.

40 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).

45 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.

55 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

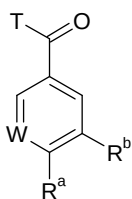
5 hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de un metal noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, como metanol o etanol, o amidas, como DMF. 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, en del 5 al 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30 °C.

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

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

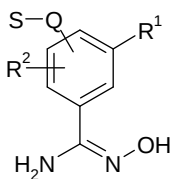
20 Los grupos amino libres pueden además acilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido o hacerse reaccionar con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, de forma ventajosa en un solvente inerte, como DCM o THF y/o 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



25 un compuesto de fórmula A: A

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



30 un compuesto de fórmula B: 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, como 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

35 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 a 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 invención también abarca mezclas de los compuestos de la presente invención, 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 En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención muestran una selectividad por el receptor S_1P_1 por encima del receptor S_1P_3 de más de 20 veces, preferiblemente más de 50 veces, más preferiblemente más de 100 veces, incluso más preferiblemente más de 1000 veces.

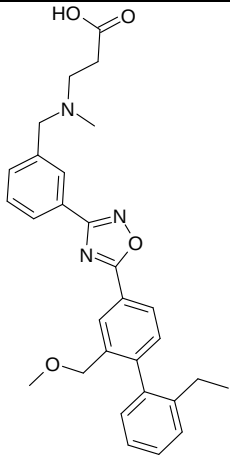
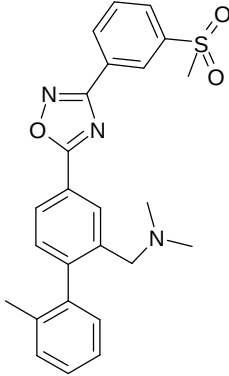
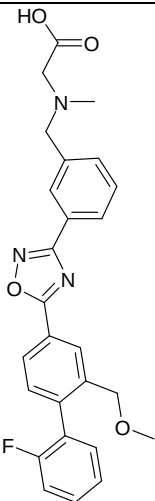
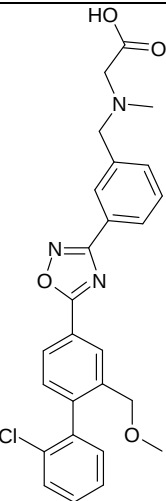
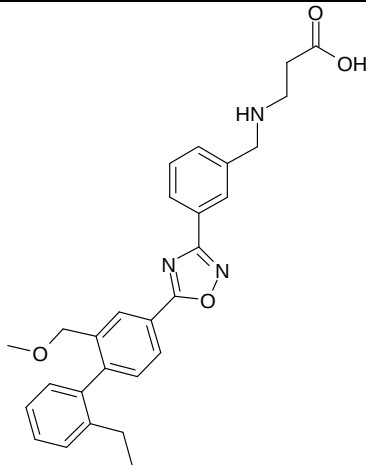
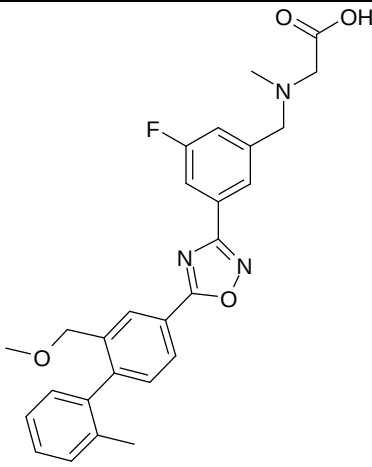
- 25 Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una alta biodisponibilidad oral y/o un bajo aclaramiento. Más especialmente, los compuestos de la presente invención se caracterizan por una relación CI/F, donde CI es el aclaramiento y F la biodisponibilidad, de 0,5 o inferior, más preferiblemente inferior a 0,4 y, más preferiblemente de 0,3 o inferior.

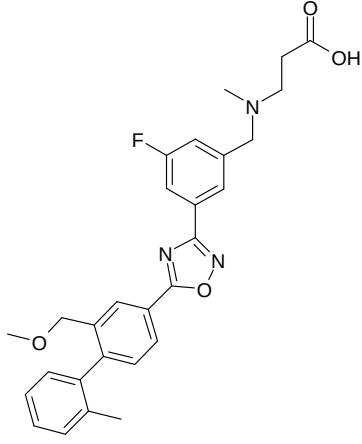
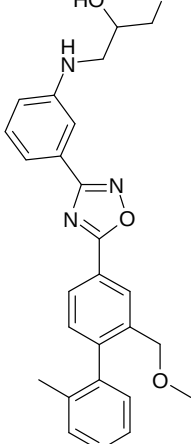
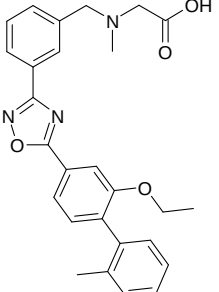
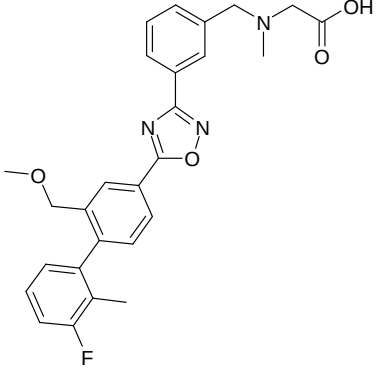
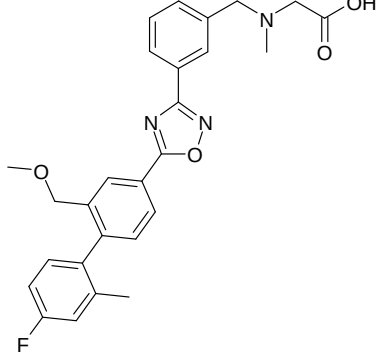
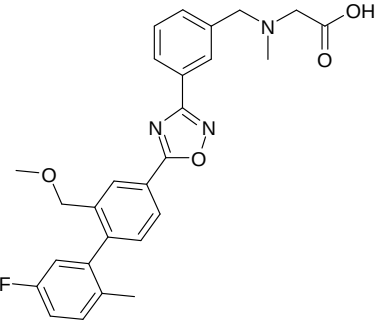
En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen un área bajo la curva (AUC $_{\infty}$) en plasma de 80 000 h*ng/ml o superior, más preferiblemente superior a 100 000 h*ng/ml.

- 30 En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención muestran una selectividad por el receptor S_1P_1 por encima del receptor S_1P_3 de más de 20 veces, preferiblemente más de 50 veces, más preferiblemente más de 100 veces, incluso más preferiblemente más de 1000 veces y muestran una relación CI/F, donde CI es el aclaramiento y F la biodisponibilidad, de 0,5 o inferior, más preferiblemente inferior a 0,4 y, más preferiblemente, de 0,3 o inferior.

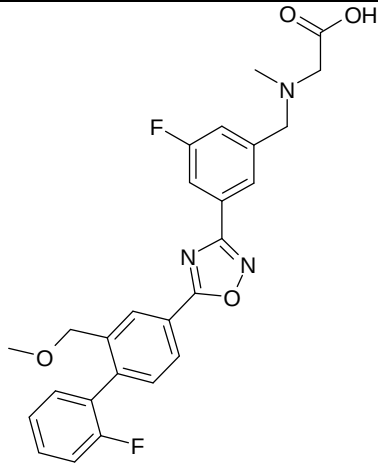
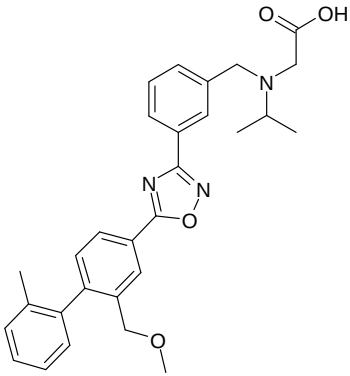
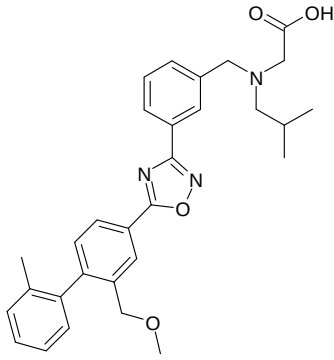
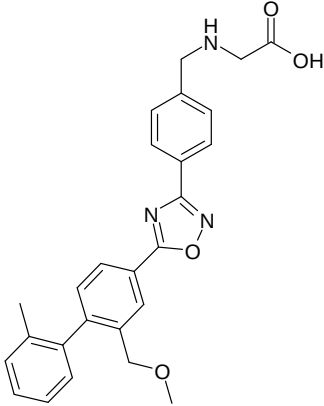
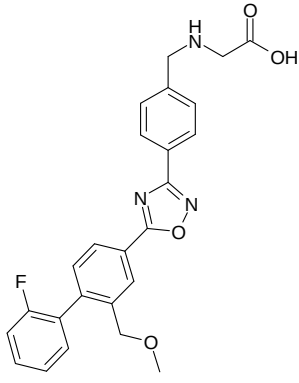
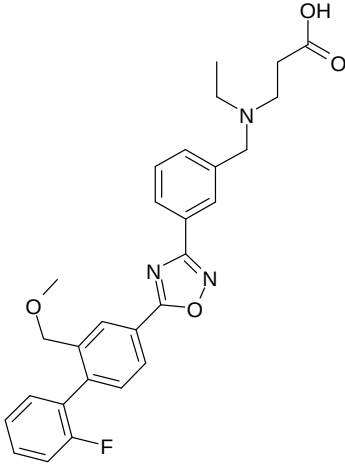
- 35 En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención muestran una selectividad por el receptor S_1P_1 por encima del receptor S_1P_3 de más de 20 veces, preferiblemente más de 50 veces, más preferiblemente más de 100 veces, incluso más preferiblemente más de 1000 veces y tienen un área bajo la curva (AUC) en plasma de 80 000 h*ng/ml o superior, más preferiblemente superior a 100 000 h*ng/ml.

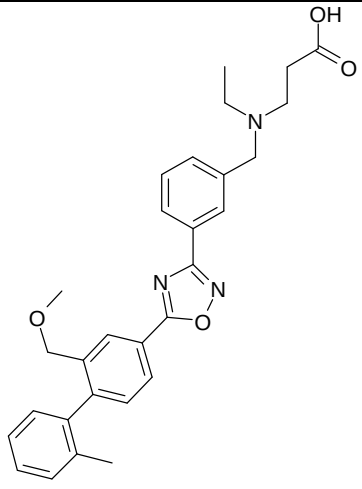
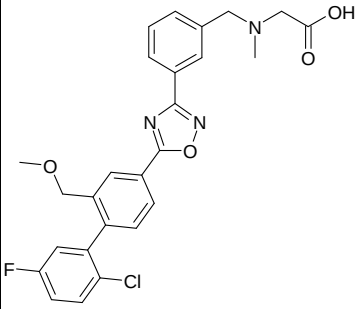
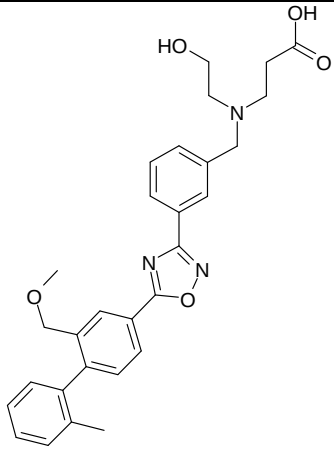
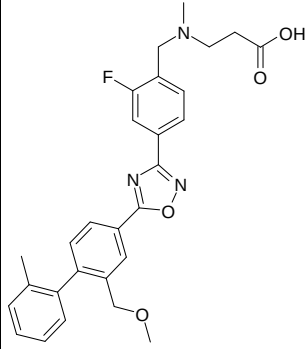
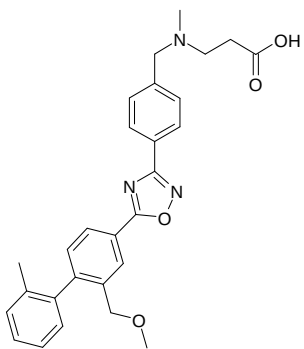
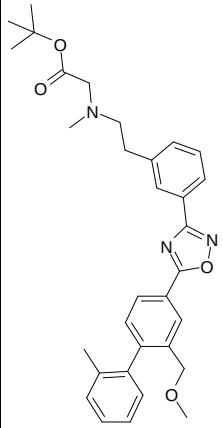
Los compuestos de los siguientes ejemplos 1 a 151 ilustran los compuestos de la presente memoria descriptiva.

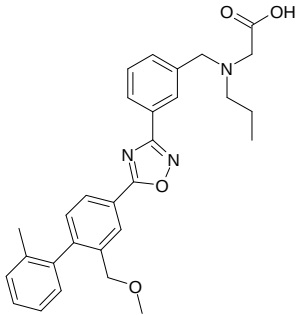
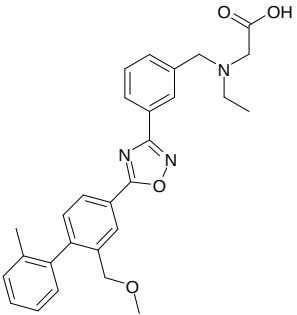
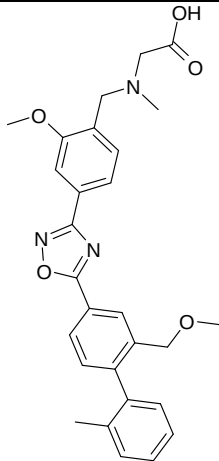
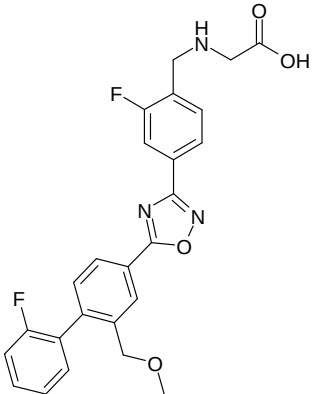
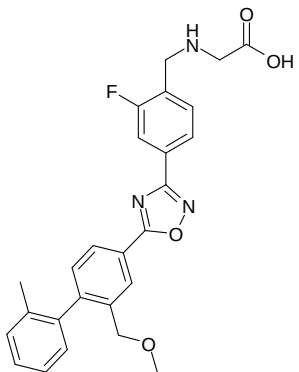
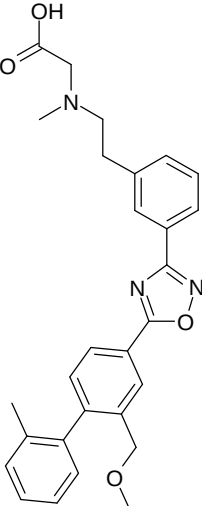
N.º ejemplo	de Estructura	N.º ejemplo	de Estructura
1		8	
10		11	
18		20	

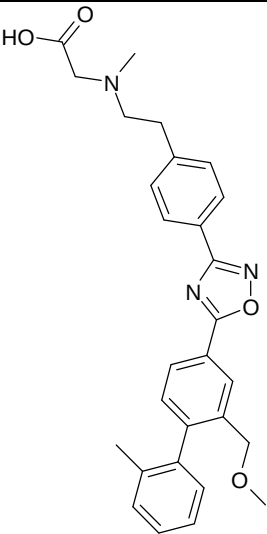
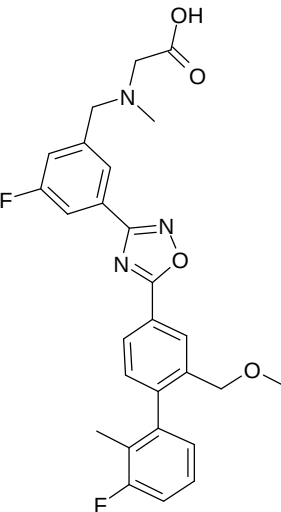
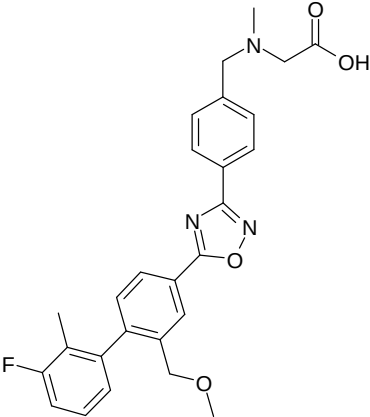
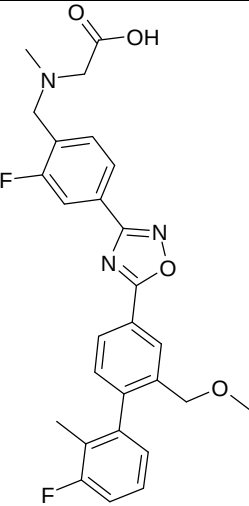
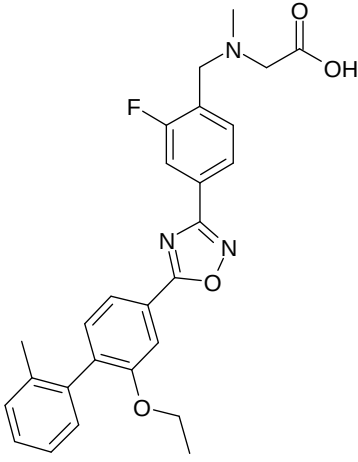
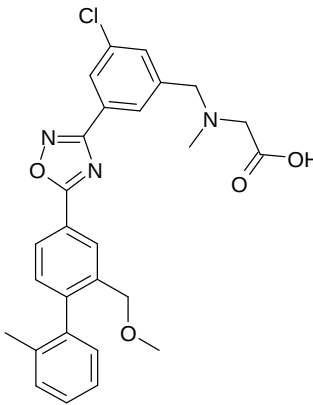
21		22	
30		35	
36		37	

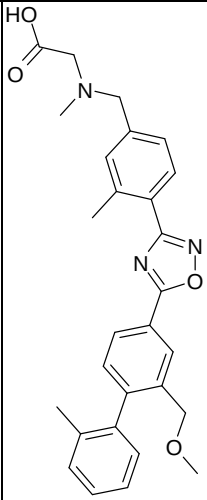
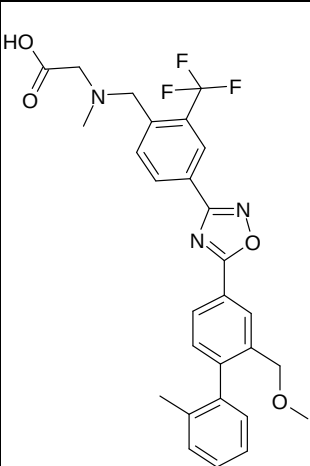
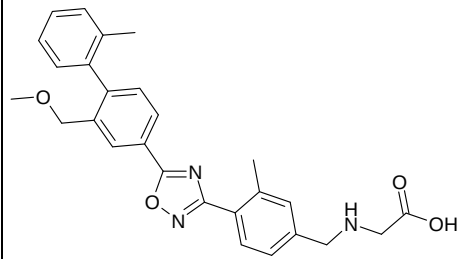
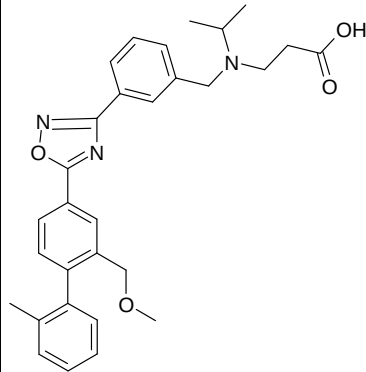
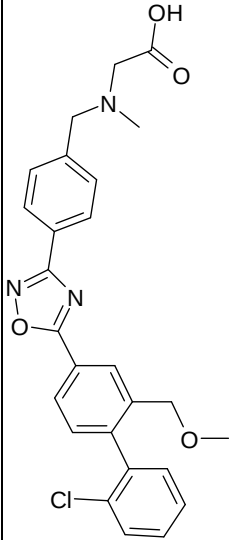
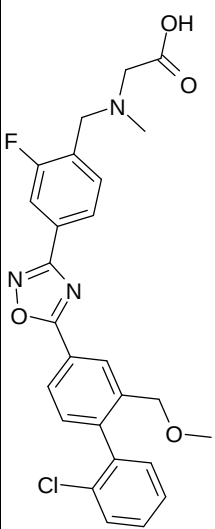
42	<chem>CCN(C)Cc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccc3o2)C4=CC=C(C=C4)COC5=CC=C(C=C5)C(F)=C(F)C5</chem>	51	<chem>CCN(C)Cc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccc3o2)C4=CC=C(C=C4)COC5=CC=C(C=C5)C(F)=C(F)C5</chem>
52	<chem>CCN(C)Cc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccc3o2)C4=CC=C(C=C4)COC5=CC=C(C=C5)C(F)=C(F)C5</chem>	53	<chem>CCN(C)Cc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccc3o2)C4=CC=C(C=C4)COC5=CC=C(C=C5)C(F)=C(F)C5</chem>
54	<chem>CCN(C)Cc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccc3o2)C4=CC=C(C=C4)COC5=CC=C(C=C5)C(F)=C(F)C5</chem>	55	<chem>CCN(C)Cc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccc3o2)C4=CC=C(C=C4)COC5=CC=C(C=C5)C(F)=C(F)C5</chem>

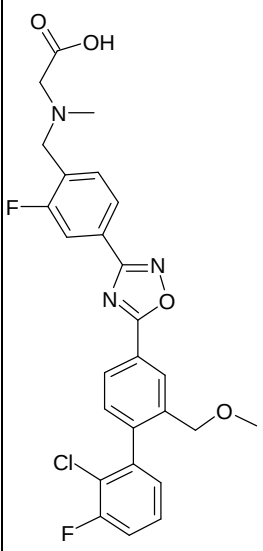
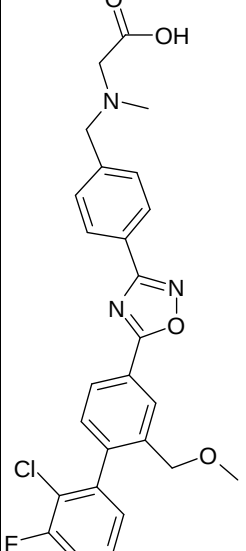
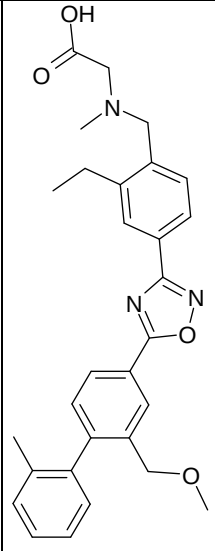
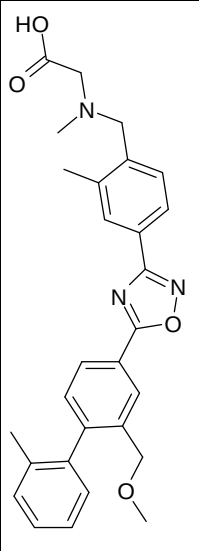
57	 <chem>CCN(CC(=O)O)Cc1ccc(cc1)c2nc3cc(OC)c(c3cc2-c4ccccc4F)O</chem>	58	 <chem>CCN(CC(=O)O)Cc1ccc(cc1)c2nc3cc(OC)c(c3cc2-c4ccc(cc4)C)O</chem>
59	 <chem>CC(C)CNCC(=O)OCC1=CC=C(C=C1)c2nc3cc(OC)c(c3cc2-c4ccc(cc4)C)O</chem>	60	 <chem>NC(CC(=O)O)Cc1ccc(cc1)c2nc3cc(OC)c(c3cc2-c4ccc(cc4)C)O</chem>
61	 <chem>OC(=O)CNCC1=CC=C(C=C1)c2nc3cc(OC)c(c3cc2-c4ccccc4F)O</chem>	62	 <chem>CCN(CC(=O)O)Cc1ccc(cc1)c2nc3cc(OC)c(c3cc2-c4cc(OC)ccc4-c5ccccc5F)O</chem>

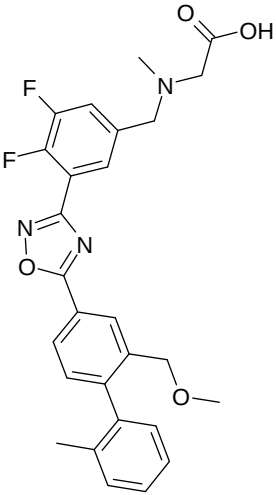
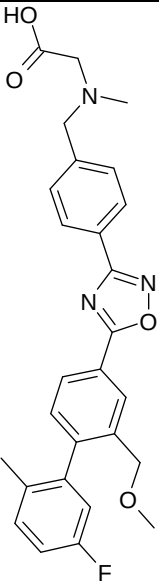
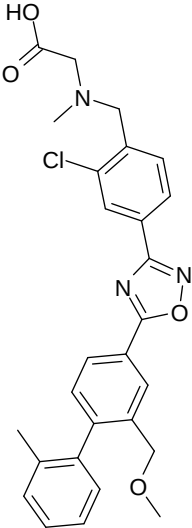
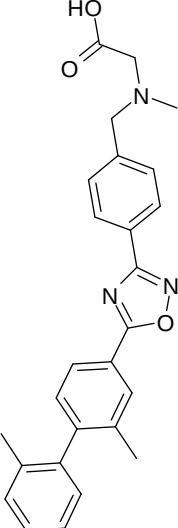
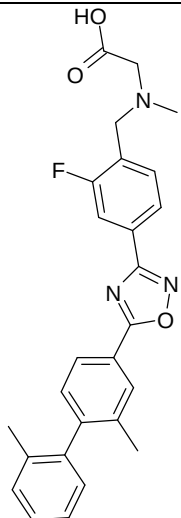
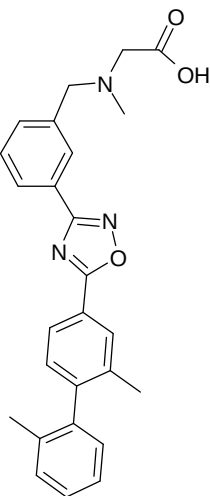
63		65	
66		73	
74		75	

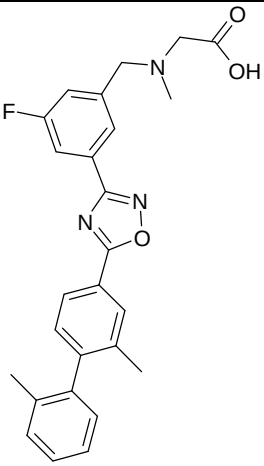
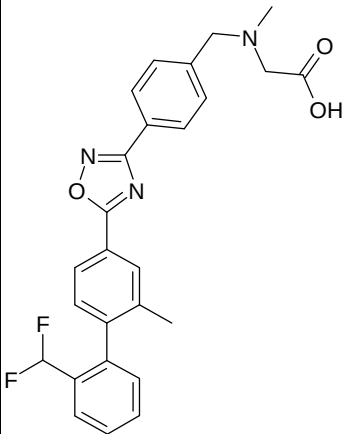
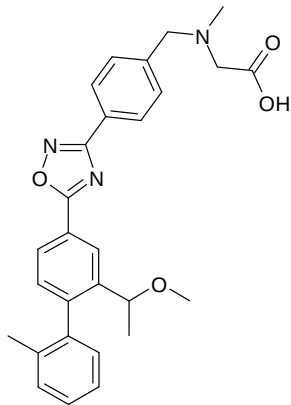
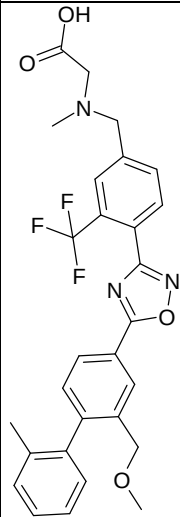
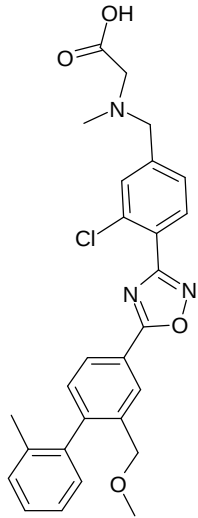
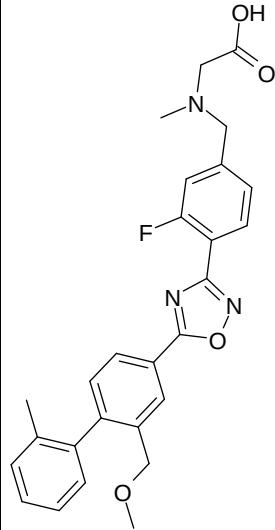
77		78	
79		82	
83		86	

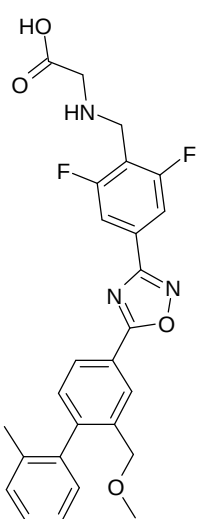
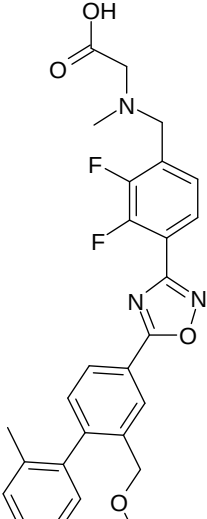
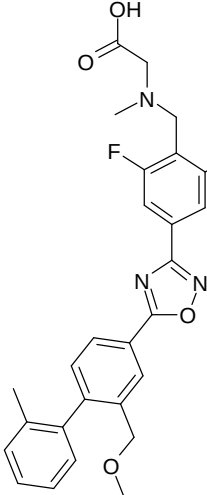
87		88	
90		91	
92		93	

102		105	
106		108	
118		119	

121	 <chem>COCC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=C(C=C1)C(=O)O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)N6C(=O)O</chem>	122	 <chem>COCC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=C(C=C1)C(=O)O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)N6C(=O)O</chem>
124	 <chem>COCC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=C(C=C1)C(=O)O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)N6C(=O)O</chem>	125	 <chem>COCC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=C(C=C1)C(=O)O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)N6C(=O)O</chem>

126		127	
128		130	
131		132	

133		137	
140		143	
144		146	

147		149	
151			

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

- 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 «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3ª edición 1999.
- 10

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 aíslan 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.

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

Sales farmacéuticas y otras formas

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. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de potasio e hidróxido sodico; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; y diversas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metil-glucamina (meglumina), benzatrina, colina, dietanolamina, etilendiamina, benetamina, dietilamina, piperazina, lisina, L-arginina, amoníaco, trietanolamina, betaína, etanolamina, morfina y trometamina. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo, como metanosulfonato, etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como carbonato, acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, alcanforato, alcanforsulfonato, caprato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclamato, cinamato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, glicolato, fumarato, galacturato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa una limitación. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse preferiblemente usando técnicas de resina de intercambio iónico.

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

Los compuestos de 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 farmacéuticas mencionadas anteriormente preferidas se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sodico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, aunque esto no pretende representar una limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la presente invención se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y 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 se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de la presente invención 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 la presente invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, los compuestos abarcan 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 establecido anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en la conexión presente se refiere a un principio activo que comprende un compuesto de la presente invención en forma de una de sus sales, en especial si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada 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 la presente invención pueden ser quirales y, por consiguiente, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

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

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

La invención 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

- invencción, 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.
- 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 mezclándolos con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.
- Las capsulas se producen preparando una mezcla 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 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 adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos pueden también combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin realizar 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 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 pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden, así mismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos

aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros aromatizantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, 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 la presente invención y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden también administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención 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 acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse 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 palmitoílo. Los compuestos pueden además estar acoplados con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles entrecruzados o de bloque 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 óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o en 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 que sea necesario su uso.

- 5 Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la receta 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 habituales 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.

- 10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente 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 de compuesto *per se*.

- 20 La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado con esfingosina 1-fosfato que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. La presente invención preferiblemente se refiere a un método en el que el trastorno asociado con la esfingosina 1-fosfato-1 es un trastorno o afección autoinmune asociado con una respuesta inmunitaria hiperactiva.

- 25 La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende la administración a dicho sujeto de un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a un método 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, encefalomiелitis 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 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 isquémicas intestinales, 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, 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 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-reperfusión que se produce tras su conservación, trasplante o enfermedad

5 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- C_4 , 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.

15 Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una EC_{50} en GTPyS para la unión al receptor $S1P_1$ de menos de aproximadamente 10 μM , preferiblemente menos de aproximadamente 5 μM , más preferiblemente menos de aproximadamente 1 μM e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 μM . Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) muestran una EC_{50} para la unión a $S1P_1$ de menos de 0,01 μM .

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran selectividad por el receptor $S1P_1$ sobre el receptor $S1P_3$ en una magnitud de más de aproximadamente 20. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son 50 veces más selectivos para $S1P_1$ que para $S1P_3$, más preferiblemente, 100 veces.

20 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.

A continuación, se ilustrará la presente memoria descriptiva mediante algunos ejemplos. Solo los ejemplos 35, 36, 37, 42, 65, 88, 90, 91, 121, 122 y 127 son parte de la invención.

25 Ejemplos

Los compuestos de la presente invención se sintetizan según los protocolos descritos en la solicitud de patente PCT/EP2008/063180.

30 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 partida disponibles en el mercado 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:

35 Datos de HPLC:

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

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

40 **Método C:** columnas de HPLC: C18 BDS; 50 × 4,6 mm, SC1307 a un caudal de 0,8 ml/min; A-TFA al 0,1 %, B-ACN: caudal: 0,8 ml/min.

Método D: columnas de HPLC: ATLANTIS C18; 75 × 4,6 mm 5U a un caudal de 0,8 ml/min; A-TFA al 0,1 %, B-ACN.

Método E: columnas de HPLC: ATLANTIS C18; 75 × 4,6 mm 5U a un caudal de 0,8 ml/min; A-NH₄OAC 10 Mm, B-ACN.

45 **Método F:** columnas de HPLC: Phenomenex Luna 5 μ m C18 (2), 100 × 4,6 mm (más cartucho de protección) a un caudal de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min desde 95:5 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O]:[0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) hasta 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O]:[0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN])

después mantenido durante 2 minutos a 5:95 ([0,1 % (v/v) de ácido fórmico en H₂O]:[0,1 % (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

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

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

Método I: gradiente del método H aplicado a las columnas de HPLC: Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, 2,7µm C18, 100 × 4,6 mm.

15 **Método J:** columnas de HPLC: Waters Xterra 5µm C18 (2), 250 × 4,6 mm (más cartucho de protección) a un caudal de 1 ml/min; gradiente de 19,5 min desde 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H₂O]:MeCN) hasta MeCN después mantenido durante 4 minutos en MeCN.

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

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

20 *Espectro de masas:*

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

25 **Método B:** UPLC/EM: Waters Acquity, columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 m; 2,1 × 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 % 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.

Purificaciones por HPLC preparativa:

30 Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron con el sistema HPLC waters Prep LC 4000 equipado con columnas @PrepMS C18 10m, 50 × 300 mm, siempre que no se indique 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:

35 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 × 100 mm 5 m, siempre que no 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.

Procedimientos generales:

Procedimiento 1: formación del resto amidoxima

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

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

Procedimiento 2: formación del resto amidoxima

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

Procedimiento 3: formación del anillo oxadiazol

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

Procedimiento 4: formación del anillo oxadiazol

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

Procedimiento 5: formación del anillo oxadiazol

A una suspensión del derivado de ácido carboxílico (1 eq) en tolueno seco (3,5 ml/mmol de ácido carboxílico) a TA bajo atmósfera de N₂ se añadió cloruro de oxalilo (1,5 eq) y DMF (0,02 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y, a continuación, se concentró al vacío. A continuación se disolvió el cloruro de ácido resultante en tolueno seco (2,5 ml/mmol de ácido carboxílico) y se añadió gota a gota a TA bajo atmósfera de N₂ a una solución de derivado amidoxima (1 eq) en piridina (1,3 ml/mmol de amidoxima) y tolueno (1,3 ml/mmol de amidoxima). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y, a continuación, se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El aceite resultante se recogió en EtOAc, se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃ (dos veces), solución saturada de NaCl, a continuación se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento 6: formación del anillo oxadiazol

Se añadieron NMM (3 a 5 eq) y cloroformato de isobutilo (1,0 a 1,1 eq) a una solución del derivado ácido carboxílico (1,0 eq) en un solvente adecuado, como dioxano o acetato de isopropilo y se agitó a una temperatura comprendida entre 0 °C y la TA durante 10 minutos a unas horas. A continuación, el derivado amidoxima (1,0 a 1,2 eq) se añadió en una única porción y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura que oscilaba entre 0 °C y TA durante 20 min a unas horas y luego se calentó a una temperatura comprendida entre 80 °C y reflujo durante un periodo de 12 a 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et₂O, MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron una vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄ o Na₂SO₄) y los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento 7: formación del anillo oxadiazol

En un recipiente de microondas se añadió el derivado ácido carboxílico (1 eq), el derivado amidoxima (1,1 eq), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,1 eq), THF (2,7 ml/mmol de ácido carboxílico) y CH₃CN (2,7 ml/mmol de ácido carboxílico). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y, a continuación, se calentó a 150 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se pasó a través de SPE NH₂ y SPE SCX, se aclaró con ACN y los solventes se evaporaron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación permitió obtener el derivado de oxadiazol esperado.

Procedimiento 8: hidrólisis del éster de terc-butilo

Al derivado éster de terc-butilo (1 eq) se le añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 N, 20-50 eq) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 a 24 horas. A continuación la solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante precipitación a partir de un solvente como CH₃CN, DCM, MTBE o Et₂O para obtener el compuesto del título.

Procedimiento 9: hidrólisis de éster de metilo o etilo

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

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

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

Procedimiento 11: reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki

Una mezcla del bromuro de arilo (1 eq), ácido borónico o su derivado éster (1,2 a 2,0 eq), fluoruro de cesio (3 eq) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,01 a 0,05 eq) se preparó en dioxano (10 ml/g de bromuro de arilo) y agua (4 ml/g de bromuro de arilo) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a una temperatura comprendida entre 80 °C y reflujo durante un periodo de 1 a 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (40 ml/g de bromuro de arilo) y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó (MgSO₄ o Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

Procedimiento 12: cianación aromática

Una mezcla de haluro de arilo (1 eq), cianuro sódico (1,5 eq) y bromuro de tetrabutilamonio (1,5 eq) se disolvió en DMA (2 ml/mmol de haluro de arilo) y se calentó a 120 °C durante 1 a 3 horas con irradiación de microondas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o recristalización permitió obtener el derivado de cianuro de arilo esperado.

Procedimiento 13: bromación bencílica

- 5 A una solución de derivado toluilo (1 eq) en CH₃CN (1,5 ml/mmol de derivado toluilo) se añadió N-bromosuccinimida (1,2 eq) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,02 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 a 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o recristalización permitió obtener el derivado bromuro de bencilo esperado.

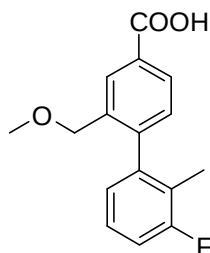
Procedimiento 14: formación de amida

- 10 A una solución del derivado ácido carboxílico (1 eq) en DCM (40 ml/mmol) se añadió cloruro de oxalilo (3 eq) y DMF (0,04 eq) en DCM (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La solución se evaporó hasta sequedad, el residuo se recogió en THF (10 ml/mmol) y después se añadió a una mezcla del derivado amina (1 eq) y DIEA (4 eq) en THF (8 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 a 24 horas, se filtró a través de una columna de SPE-NH₂ y se aclaró con ACN. Tras la evaporación de los solventes, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida obteniéndose el compuesto del título.

Procedimiento 15: reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki

- 15 Se preparó una mezcla de bromuro de arilo (1 eq), ácido borónico o su derivado éster (1,2 a 2,0 eq), fluoruro de cesio (3 eq), acetato de paladio (0,05 a 0,2 eq) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,1 a 0,4 eq) en dioxano (10 ml/g de bromuro de arilo) y agua (5 ml/g de bromuro de arilo) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a una temperatura comprendida entre 80 °C y reflujo durante un periodo de 1 a 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (40 ml/g de bromuro de arilo) y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó (MgSO₄ o Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.
- 20

Compuesto intermedio 1: ácido 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico



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

- 25 A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (Aldrich 532878; 50,0 g; 218,3 mmol) en CHCl₃ (1 l) se añadió, bajo atmósfera de N₂, NBS (46,6 g; 261,9 mmol) en una porción y α,α'-azoisobutironitrilo (0,72 g; 4,37 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 ml), agua (340 ml), 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 × 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 %).
- 30

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

- 35 Una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (37,5 g; 121,8 mmol) 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 %).

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

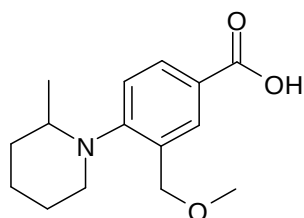
- 40 Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 5,00 g; 19,3 mmol), ácido 3-fluoro-2-metilfenilborónico (4,46 g; 29,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (271 mg; 0,39 mmol) y fluoruro de cesio (8,79 g; 57,9 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con MTBE

(250 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/n-hexano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (4,85 g; 87 %). HPLC (método A), tR 5,0 min (pureza: 99,5 %). CL/EM (método B): 289,0 (M+H)⁺.

Etapas 4: ácido 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (5,0 ml; 25 mmol) a una solución de 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (4,85 g; 16,8 mmol) en EtOH (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con MTBE (100 ml), agua (50 ml) y una solución acuosa de HCl 5N (6 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cristalización a partir de una mezcla de MTBE y pentano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (3,85 g; 83 %). HPLC (método A), tR 4,2 min (pureza: 99,8 %). CL/EM (método B) 273,0. (M-H)⁻.

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



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

Se añadieron 2-metilpiperidina (15,4 ml; 130,0 mmol) y carbonato sódico anhidro (13,8 g; 130,0 mmol) a una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (13,2 g; 65,0 mmol) en DMSO (160 ml) y agua (40 ml). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con Et₂O (2 × 750 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (500 ml; pH 5-6 ajustado con una solución acuosa de HCl 5 N), se combinaron y se secaron (MgSO_4). Los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo parduzco (16,3 g; 89 %) utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. HPLC (método A), tR 2,20 min (pureza: 93,7 %). UPLC/EM, M+(ESI): 282,1; 284,1. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,40 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (ddd, J=11,7, 7,6, 3,9 Hz, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 2H), 0,91 (d, J=6,3 Hz, 3H).

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

Se añadió borohidruro de sodio (2,2 g; 57,8 mmol) en porciones en una solución de 5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzaldehído (16,3 g; 57,8 mmol) en MeOH (300 ml) enfriado a 5 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (300 ml) y se extrajo con EtOAc (600 ml + 300 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (150 ml) y salmuera (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (15,9 g; 97 %) utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. HPLC (método A), tR 2,1 min (pureza: 94,9 %). UPLC/EM, M+(ESI): 284,1; 286,0. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,38 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,40 (sa, 1H), 4,86 (d, J=13,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,61 (td, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 1,88-1,58 (m, 4H), 1,53-1,32 (m, 2H), 0,90 (d, J=6,2 Hz, 3H).

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

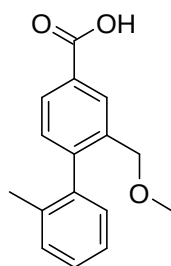
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,0 ml; 51,6 mmol) a una solución de [5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanol (13,43 g; 47,3 mmol) y DIEA (17,7 ml; 104 mmol) en DCM anhidro (130 ml) enfriado a 0 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 ml) y se calentó a 50 °C durante 3 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite de color marrón. El residuo se recogió con Et₂O (450 ml), y a continuación se lavó con agua (150 ml, pH 8 ajustado con solución acuosa de NaOH 5N), solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 × 150 ml) y salmuera (150 ml). Las capas acuosas se extrajeron con Et₂O (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo parduzco (13,0 g; 92 %) utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. HPLC (método A), tR 2,9 min (pureza: 97,1 %). UPLC/EM, M+(ESI): 298,1; 300,1. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,59 (d, J=2,5

Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H), 0,79 (d, J=6,1 Hz, 3H).

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

- 5 Se añadió una solución 1,5 M de terc-butil-litio en pentano (64 ml; 95 mmol) en Et₂O anhidro (130 ml) enfriado a -78 °C. Se añadió lentamente una solución de 1-[4-bromo-2-metoximetil]fenil]-2-metilpiperidina (13,0 g; 43,5 mmol) en Et₂O anhidro (20 ml). Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se vertió sobre un exceso de hielo seco recién picado y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con Et₂O/EtOAc (1:1; 800 ml) y se lavó con agua (200 ml, pH = 4-5 ajustado con una solución acuosa 5N de HCl). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (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). El precipitado se filtró, se lavó con pentano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. HPLC (método A), tR: 1,6 min (pureza: 93,5 %). UPLC/EM, M⁺(ESI): 264,2, M⁻(ESI): 262,2. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,22 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=8,3; 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J=12,3 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,88-1,65 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,2 Hz, 3H).
- 10

15 **Compuesto intermedio 3: ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico**



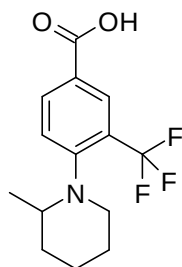
Etapla 1: 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo:

- 20 Se recogieron 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 40,0 g; 154,4 mmol), ácido o-tolilborónico (23,1 g; 169,8 mmol), K₂CO₃ (106,7 g; 772 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,78 g; 1,54 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró sobre un relleno de Celite y se lavó con EtOAc (1 l). El filtrado se concentró 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; cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,34 min (pureza: 89,4 %).
- 25

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

- 30 Se trató una solución de 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (40,0 g; 148,0 mmol) en EtOH (1,2 l) a TA con una solución acuosa de NaOH 5 N (90 ml; 450 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 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 solución acuosa concentrada de HCl (40 ml, 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), 7,91 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,09 (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 %).
- 35

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



Etapla 1: 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo

5 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 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 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), 7,73 (d, 1H), 7,50 (sa, 1H), 2,95-3,03 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,71-1,77 (m, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 0,76 (d, 3H). HPLC (método C), t_R 5,09 min (pureza: 98,8 %).

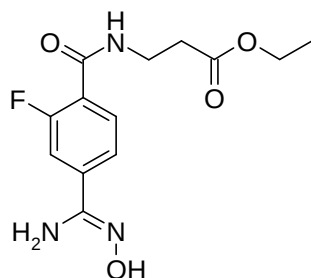
10 *Etapla 2: 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoato de metilo*

Una mezcla de 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzonitrilo (7,4 g; 27,6 mmol) y HCl en metanol (250 ml) se calentó a 75 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución acuosa 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 aceite 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).

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

20 A una solución en agitación de 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (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 horas. Los solventes se eliminaron al vacío y la masa resultante se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con DCM (2 × 50 ml) y a continuación se acidificó con solución acuosa concentrada de HCl (pH = 4). Se extrajo con EtOAc (2 × 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 13,30 (sa, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,77 (d, 3H). CL/EM (método A): 288,1 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 3,71 min (pureza: 98,3 %).

Compuesto intermedio 6: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoil}-beta-alaninato de etilo



Etapla 1: N-(4-ciano-2-fluorobenzoil)-beta-alaninato de etilo

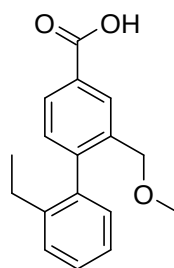
30 Se disolvió ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (ABCR; 1,65 g; 10 mmol) en DCM (40 ml). Se añadió DMF (8 µl) a TA seguido de cloruro de oxalilo (0,98 ml; 11,6 mmol). Una vez que había cesado la evolución del gas, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. A continuación, el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió clorhidrato del éster etílico de beta-alanina (1,54 g; 10 mmol) seguido de la adición gota a gota de N-etildisopropilamina (3,40 ml; 20 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se lavó después con agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (2,27 g; 86 %) como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,67 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=10,0; 1,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=7,9;

1,4 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 4,08 (c, J=7,2 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,57 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 263,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 2,68 min (pureza: 98,5 %).

Etapla 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoil}-beta-alaninato de etilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(4-ciano-2-fluorobenzoil)-beta-alaninato de etilo (2,0 g; 7,4 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanco (2,1 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,93 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (d, J=12,4 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,08 (c, J=7,2 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,57 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 296,2 (M-H)⁻; 298,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 7: ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico



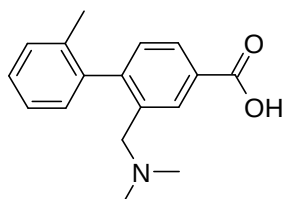
- 10 *Etapla 1: 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo*

- A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 12,0 g; 46,3 mmol) en tolueno (150 ml) y agua (35 ml) bajo atmósfera de N₂, se añadió ácido 2-etilbenceno borónico (9,02 g; 60,1 mmol) seguido de carbonato de potasio (19 g; 139 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2,67 g; 2,31 mmol). La mezcla de reacción se degasó con N₂ y se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), agua (2 × 100 ml) y salmuera (100 ml). A continuación se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (12,0 g; 83 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,25 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,35 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,08 (1H, d), 4,12-4,21 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,29 (3H, s), 2,28-2,43 (2H, m), 1,03 (3H, t).

- 20 *Etapla 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 (12,0 g; 42,2 mmol) en THF (150 ml) y agua (30 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (5,31 g; 126,6 mmol) en porciones. Después de 12 horas a TA, la mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y 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 (9,0 g; 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,9 (1H, sa), 8,08 (1H, s), 7,89 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,04 (1H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 3,17 (3H, s), 2,29-2,38 (1H, m), 2,22 (1H, m), 0,94 (3H, m). CL/EM (método A): 269,0 (M-H)⁻. HPLC (método B), tR 5,06 min (pureza: 97,4 %).

Compuesto intermedio 8: ácido 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxílico



- 30 *Etapla 1: 3-[(acetiloxi)metil]-4-bromobenzoato de metilo*

- A una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (etapa 1 del compuesto intermedio 1, 6,5 g; 21 mmol) en AcOH (32,5 ml) se añadió acetato sódico (3,46 g; 42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 horas. Tras la concentración al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5 % de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante

cromatografía (sílice, chex/EtOAc) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,78 g; 79 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,03 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,37 min (pureza 98,1 %).

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

- 5 Una mezcla de 3-[(acetiloxi)metil]-4-bromobenzoato de metilo (4,7 g; 16,4 mmol), ácido o-tolilborónico (2,45 g; 18 mmol), carbonato de potasio (11,3 g; 82 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,89 g; 1,64 mmol) en tolueno (23,5 ml) y agua (23,5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de un 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 una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOH (180 ml) y se trató con una solución acuosa de NaOH 5 N (12 ml, 60 mmol) a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (500 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc (2 × 200 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (3,46 g; 87 %). HPLC (método A), tR 3,77 min (pureza 96,1 %).

Etapas 3: 2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- 20 Se añadió (trimetilsilil)diazometano (21 ml; 12,4 mmol) gota a gota en una solución de ácido 2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico (2,0 g; 8,3 mmol) en MeOH (20 ml) y tolueno (20 ml) a 0 °C. Después de 10 minutos a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,1 g; cuantitativo), se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente. HPLC (método A), tR 3,95 min (pureza 95,5 %). RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,23 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=7,8; 1,9 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 4H), 7,08 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J=5,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,61 (t, J=5,7 Hz, 1H).

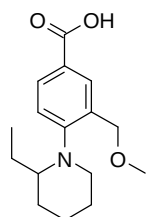
Etapas 4: 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- 25 A una solución de 2-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (2,12 g; 8,27 mmol) en DCM (65 ml) se le añadió DIEA (7,03 ml; 41,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (768 μl ; 9,93 mmol) a 0 °C y se agitó durante 25 min. Después de este tiempo, se añadió una solución 2 M de dimetilamina en THF (12,4 ml; 24,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una solución acuosa de NaOH 5 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (sílice, DCM/MeOH) permitió obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (2,03 g; 86 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,27 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=7,8; 1,9 Hz, 1H), 7,32-7,18 (m, 4H), 7,06 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,24-3,10 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,01 (s, 3H). HPLC (método A), tR 2,90 min (pureza 100,0 %). CL/EM (método B): 284,1 (M-H)⁻.

Etapas 5: ácido 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxílico

- 35 Se trató una solución de 2-[(dimetilamino)metil]-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (687 mg; 2,42 mmol) en agua (20 ml) a TA con una solución acuosa de HCl 5 N (12 ml; 60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y, a continuación, se evaporó al vacío. El residuo se recogió en ACN y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo claro (719 mg; 96 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 13,23 (sa, 1H), 10,31 (sa, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,20 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J=13,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J=13,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). HPLC (método A), tR 2,52 min (pureza 100,0 %).

40 **Compuesto intermedio 9: sal clorhidrato del ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico**



Etapas 1: 5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il)benzaldehído

A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (20 g; 99 mmol) en DMSO (230 ml) y agua (70 ml) se le añadieron 2-etilpiperidina (14,4 ml; 108 mmol) y carbonato sódico (20,9 g; 197 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C

durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con MTBE (2 × 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet.), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,15 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,24 (1H, m), 3,11 (2H, m), 2,85 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,34-1,67 (7H, m), 0,64 (3H, t).

Etapas 2: [5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il)fenil]metanol

A una solución de 5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il) benzaldehído (10 g; 48,4 mmol) en metanol (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió borohidruro sódico (1,28 g; 48,4 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, a continuación se evaporó para eliminar el metanol. El producto sin procesar resultante se recogió con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (8,8 g, 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,55 (1H, s), 7,34-7,54 (1H, m), 7,08 (1H, d), 5,19 (1H, t), 4,62 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,77-2,84 (2H, m), 2,45 (1H, m), 1,74 (2H, t), 1,55 (2H, t), 1,33 (2H, m), 1,17 (2H, m), 0,62 (3H, t).

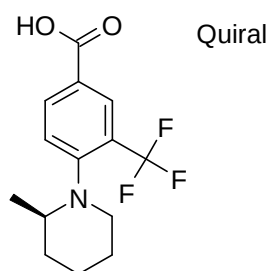
Etapas 3: 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-etilpiperidina

A una solución de hidruro sódico (2,3 g; 93 mmol) en DMF anhidro (130 ml) se le añadió una solución de [5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il)fenil]metanol (15 g, 48,3 mmol) en DMF (20 ml) gota a gota a 0 °C. Tras 30 min, se añadió yoduro de metilo gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se amortiguó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml), a continuación se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (15,2 g; 97 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,59 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,02 (1H, d), 4,49-4,59 (2H, m), 3,43 (3H, s), 2,88 (1H, d), 2,75 (1H, sa), 2,51 (1H, sa), 1,79-1,86 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,88 (2H, m), 0,70 (3H, t).

Etapas 4: sal clorhidrato del ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico

A una solución de 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-etilpiperidina (1,42 g; 4,55 mmol) en THF anhidro se le añadió n-butilo de litio (2,4 ml; 6,82 mmol) gota a gota a -78 °C. Tras 1 hora a -78 °C, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo seco triturado (100 g). Una vez liberado el exceso de dióxido de carbono, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 N. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido (1,0 g; 70 %). HPLC (método A), tR: 2,5 min (pureza: 97,7 %). CL/EM (método A): 278,0 (M-H)⁺. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,20 (1H, d), 8,07 (1H, s), 7,92 (1H, d), 5,05 (2H, m), 3,89 (1H, sa), 3,69 (4H, m), 2,39 (1H, d), 2,02-2,14 (2H, m), 1,72-1,95 (3H, m), 1,46 (2H, m), 0,88 (3H, t).

Compuesto intermedio 10: ácido 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico



Etapas 1: 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzonitrilo

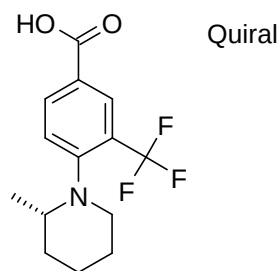
Se preparó una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,0 g; 5,29 mmol) y (R)-(-)-2-metilpiperidina (3,1 ml; 26,4 mmol) en DMSO (10 ml) y se calentó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y, a continuación, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. HPLC (método A), tR 5,65 min (82,6 %). CL/EM (método B): 269,1 (M-H)⁺.

Etapas 2: ácido 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico

El producto sin procesar 4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,40 g; 5,22 mmol) se disolvió en MeOH (7 ml) y en solución acuosa de NaOH 5 N (7 ml, 35 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante

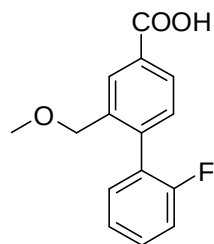
- 5 7 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con una solución acuosa de HCl 5 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para obtener un sólido de color marrón pálido. Tras la recrystalización a partir de una mezcla de Et₂O y cHex, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,23-8,12 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,67-1,18 (m, 4H), 0,71 (d, J=6,1 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,80 min (pureza: 99,9 %). CL/EM (método B): 286,2 (M-H)⁻; 288,0 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 11: ácido 4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)benzoico



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para las etapas 1 y 2 del compuesto intermedio 10, pero partiendo de (S)-(+)-2-metilpiperidina. Se aisló como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,29 (s, 1H), 8,23-8,12 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,67-1,18 (m, 4H), 0,71 (d, J=6,1 Hz, 3H). HPLC (método A), tR 4,79 min (pureza: 99,9 %). CL/EM (método B): 286,2 (M-H)⁻; 288,0 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 12: ácido 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico



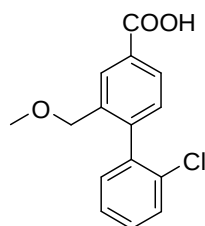
- 15 *Etapla 1: 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo*

- 20 A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 10 g; 38,6 mmol) en tolueno (80 ml) y agua (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido 2-fluorofenilborónico (7,0 g; 50,2 mmol) seguido de carbonato de potasio (16 g; 115,8 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2,23 g; 1,9 mmol). Tras 3 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), agua (2 × 100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,26 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,42 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,14-7,27 (3H, m), 4,34 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,30 (3H, s).

- 25 *Etapla 2: ácido 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico*

- 30 A una solución de 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo (12,0 g; 43,7 mmol) en una mezcla de THF (50 ml), MeOH (50 ml) y agua (25 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (5,50 g; 131,2 mmol) en porciones. Después de 12 horas a TA, la mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa residual se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y a continuación se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (10,5 g; 92 %). CL/EM (método B): 259,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,07 (1H, sa), 8,10 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,48 (1H, m), 7,27-7,37 (4H, m), 4,26 (2H, s), 3,18 (3H, s).

Compuesto intermedio 13: ácido 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico



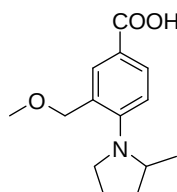
Etapas 1: 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo

5 A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 15,0 g; 57,9 mmol) en tolueno (120 ml) y agua (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido 2-clorofenilborónico (19,9 g; 127,4 mmol) seguido de carbonato de potasio (16 g; 115,8 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (3,34 g; 2,8 mmol). Tras 3 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), agua (2 × 100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. CL/EM (método B): 291,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,48 (1H, m), 7,34 (2H, m), 7,26 (2H, m), 4,33 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,94 (3H, s), 3,27 (3H, s).

Etapas 2: ácido 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

15 A una solución de 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo (11 g; 37,8 mmol) en una mezcla de THF (50 ml), MeOH (50 ml) y agua (25 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (4,76 g; 113,5 mmol) en porciones. Después de 12 horas a TA, la mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa residual se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y a continuación se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (7,5 g; 72 %). CL/EM (método B): 275,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,0 (sa, 1H), 8,08 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,58 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,29 (2H, m), 4,21 (1H, d), 4,13 (1H, d), 3,16 (3H, s).

20 Compuesto intermedio 14: ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico



Etapas 1: 5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)benzaldehído

25 A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (15 g; 73,8 mmol) en DMSO (150 ml) y agua (40 ml) se le añadieron 2-metilpirrolidina (9,8 ml; 96 mmol) y carbonato sódico (15,7 g; 148 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con MTBE (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo (17 g; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,94 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,51 (1H, d), 6,93 (1H, d), 3,92 (1H, m), 3,68 (1H, m), 2,97 (1H, t), 2,49-2,18 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 1,10 (3H, d).

Etapas 2: [5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]metanol

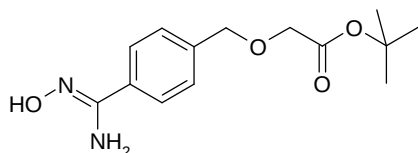
35 A una solución de 5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il) benzaldehído (17 g; 63,4 mmol) en metanol (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió borohidruro sódico (2,41 g; 63,4 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, a continuación se evaporó para eliminar el metanol. El material sin procesar resultante se recogió con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (16 g, 93 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,53 (1H, d), 7,27 (1H, d), 6,87 (1H, d), 5,22 (1H, t), 4,42 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,36 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,49 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,47 (1H, m), 0,90 (3H, d).

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

- 5 A una solución de hidruro sódico (2,84 g; 119 mmol) en DMF anhidro (80 ml) se añadió una solución de [5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]metanol (16 g; 59,2 mmol) en DMF (50 ml) gota a gota a 0 °C. Tras 30 min, se añadió yoduro de metilo (7,3 ml; 119 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se amortiguó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml), a continuación se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (16,5 g; 98 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,55 (1H, s), 7,29 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,45 (2H, s), 3,55 (1H, m), 3,41 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,12-2,51 (1H, m), 1,91 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,58 (1H, m), 0,99 (3H, d).

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

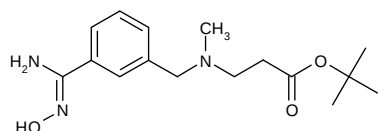
- 10 A una solución de 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpirrolidina (16,5 g; 58 mmol) en THF anhidro (160 ml) se le añadió n-butilo de litio gota a gota a -78 °C. Tras 3 horas a -78 °C, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo seco triturado (100 g). Una vez liberado el exceso de dióxido de carbono, la mezcla de reacción se evaporó y, a continuación, se acidificó con HCl 1,5 N. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter de petróleo para obtener el compuesto del título como un sólido. CL/EM (método B): 249,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,4 (1H, sa), 7,84 (1H, s), 7,70 (1H, d), 6,85 (1H, d), 4,32-4,42 (2H, m), 3,59-3,87 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,13 (1H, m), 2,14 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,55 (1H, m), 0,99 (3H, d).
- 15

Compuesto intermedio 15: ({4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)acetato de terc-butilo*Etapa 1: [(4-cianobencil)oxi]acetato de terc-butilo*

- 20 Se añade una solución acuosa de NaOH (30 g en 60 ml de agua) y bromoacetato de terc-butilo (3,75 ml; 25,2 mmol) en una solución de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (3,0 g; 22,53 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (765 mg; 2,25 mmol) en tolueno (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La capa acuosa se eliminó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, y a continuación se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (4,37 g; 78 %). HPLC (método A), tR 4,7 min (pureza: 95,2 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,65 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).
- 25

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

- El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de [(4-cianobencil)oxi]acetato de terc-butilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco (4,50 g; 91 %). HPLC (método A), tR 2,8 min (pureza: 99,2 %).
- 30 CL/EM (método B): 279,1 (M-H)⁻; 281,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,58 (sa, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,90 (sa, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

Compuesto intermedio 16: 3-[(3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo*Etapa 1: 3-[(metilamino)metil]benzonitrilo*

- 35 A una solución en agitación de metilamina (40 % en agua, 200 ml) bajo atmósfera de N₂ se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (10 g; 51 mmol) lentamente en porciones durante un periodo de 10 minutos 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 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) 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).

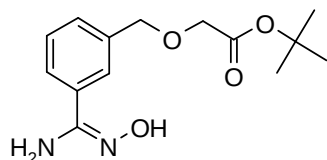
Etapas 2: 3-[(3-cianobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo

- 5 A una solución en agitación de 3-[(metilamino)metil]benzonitrilo (6,1 g; 41,7 mmol) y bicarbonato sódico (7,0 g; 83,4 mmol) en ACN (70 ml) se añadió 3-bromo-propanoato de terc-butilo (7 ml; 41,7 mol) gota a gota. Tras permanecer en agitación a TA durante 12 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,70 (s, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

- 10 *Etapas 3: 3-[(3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de 3-[(3-cianobencil)(metil)amino]propanoato de terc-butilo. Se obtuvo como un sólido gomoso de color blanco (4,50 g; 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). CL/EM (método B): 308,2 (M+H)⁺. HPLC (método B), t_R 5,18 min (pureza: 96,5 %).

- 15 **Compuesto intermedio 17: ({3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)acetato de terc-butilo**



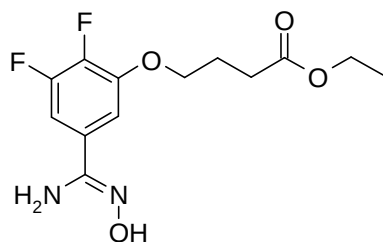
Etapas 1: [(3-cianobencil)amino]acetato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 15, pero partiendo de alcohol 3-cianobencílico. Se obtuvo como un aceite incoloro (4,4 g; 78 %). HPLC (método A), t_R 4,55 min (pureza: 98,3 %).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de [(3-cianobencil)oxi]acetato de terc-butilo. Se aisló como un polvo de color blanco (4,48 g; 90 %). CL/EM (método B): 281,2 (M+H)⁺; 279,2 (M-H)⁻. HPLC (método B), t_R 2,75 min (pureza: 100 %).

- 25 **Compuesto intermedio 18: 4-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2,3-difluoro fenoxi}butanoato de etilo**



Etapas 1: 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)butanoato de etilo

- 30 A una solución de 5-bromo-2,3-difluorofenol (Avocado; 2,5 g; 12,0 mmol) en DMF (50 ml) se añadió 4-bromobutirato de etilo (2,57 g; 13,2 mmol) y K₂CO₃ (2,5 g; 18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (3,53 g; 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,36 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,18 (t, 3H). CL/EM (método B): 323,1; 325,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,94 min (pureza: 99,8 %).

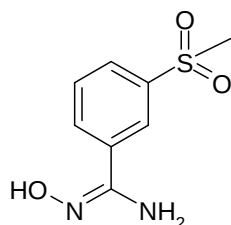
Etapas 2: 4-(5-ciano-2,3-difluorofenoxi)butanoato de etilo

- 5 A una solución de 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)butanoato de etilo (2,9 g; 9,0 mmol) en DMF anhidro (30 ml) se le añadió cianuro de cobre(I) (1,6 g; 18,0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 horas. Se añadió una cantidad adicional de cianuro de cobre(I) (0,8 g; 9,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 24 horas. Se añadió una segunda cantidad adicional de cianuro de cobre(I) (0,8 g; 9,0 mmol). Después de 24 horas más a 120 °C, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un relleno de Celite, que se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó muchas veces con una solución acuosa de NH₄OH y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (2,29 g; 95 %). HPLC (método A), t_R 4,73 min (pureza: 84,4 %).

Etapa 3: 4-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2,3-difluorofenoxi}butanoato de etilo

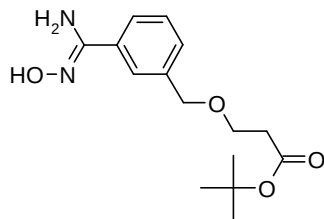
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de 4-(5-ciano-2,3-difluorofenoxi)butanoato de etilo (2,20 g; 8,17 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanco (2,39 g; 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,78 (sa, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 5,95 (sa, 2H), 4,16-4,03 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,18 (t, J=7,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 301,2 (M-H)⁻; 303,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,01 min (pureza: 88,2 %).

15 **Compuesto intermedio 19: N'-hidroxi-3-(metilsulfonil)bencenocarboximidamida**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de 3-metilsulfonilbenzonitrilo. Se obtuvo como un polvo de color blanco (2,69 g; 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,88 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

20 **Compuesto intermedio 20: 3-({3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)propanoato de terc-butilo**



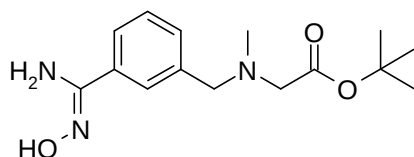
Etapa 1: 3-[(3-cianobencil)oxi]propanoato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito para la etapa 1 del compuesto intermedio 15, pero partiendo de alcohol 3-cianobencilico y 3-bromopropionato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro (630 mg; 32 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,76 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,53 (sa, 2H), 3,64 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,49 (t, J=6,3 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B) 262,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,75 min (pureza: 99,9 %).

Etapa 2: 3-({3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}oxi)propanoato de terc-butilo

- 30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 2, partiendo de 3-[(3-cianobencil)oxi]propanoato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro (640 mg; 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,60 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 5,80 (sa, 2H), 4,47 (sa, 2H), 3,63 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,47 (t, J=6,3 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H). HPLC (método A), t_R 2,89 min (pureza: 97 %).

Compuesto intermedio 21: [{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}(metil)amino]acetato de terc-butilo



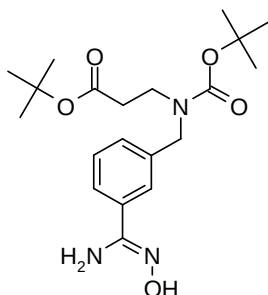
Etapas 1: [(3-cianobencil)(metil)amino]acetato de terc-butilo

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

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

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

15 **Compuesto intermedio 22: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alaninato de terc-butilo**



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

20 A una solución en agitación de clorhidrato del éster terc-butílico de β-alanina (7,1 g; 39,2 mmol) y trietilamina (14,2 ml; 107 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (7,0 g; 35,7 mmol) en porciones durante 10 min a 0 °C. Tras permanecer en agitación a TA durante 5 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 × 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron usando sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Etapas 2: N-(terc-butoxicarbonil)-N-(3-cianobencil)-beta-alaninato de terc-butilo

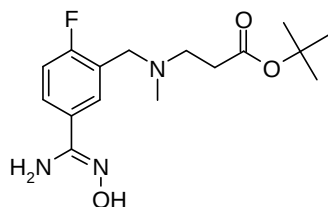
30 A una solución de 3-[(3-cianobencil)amino]propanoato de terc-butilo (3,7 g; 14,2 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,1 g; 14,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (5,0 g; 98 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,73 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,36 (m, 18H).

Etapas 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)-beta-alaninato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de N-(terc-butoxicarbonil)-N-(3-cianobencil)-beta-alaninato de terc-butilo (5,0 g; 13,8 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo pálido (5,1 g; 93 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,61 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,38 (s,

2H), 3,33 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,33-1,42 (m, 18H). CL/EM (método B): 394,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,47 min (pureza: 97,7 %). HPLC (método E), tR 3,71 min (pureza: 97,2 %).

Compuesto intermedio 23: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo



5

Etapas 1: N-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10, partiendo de 5-ciano-2-fluorobencilbromuro (1,5 g; 7,0 mmol) y N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,3 g; 8,4 mmol, preparado como se describe en Biorg. Med. Chem. (11) **2003**, 3083-3099). Se aisló como un aceite de color amarillo pálido (1,9 g; 92 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,79 (dd, J=6,7; 2,1 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,11 (m, 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 %).

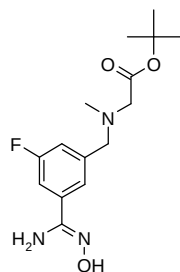
10

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de N-(5-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,39 g; 4,75 mmol). Se aisló como un aceite incoloro (1,6 g; cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,73 (dd, J=7,0; 2,3 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,03 (dd, J=9,5; 8,7 Hz, 1H), 5,11 (sa, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,69 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,45 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). CL/EM (método B): 324,3 (M-H)⁻; 326,2 (M+H)⁺.

15

Compuesto intermedio 24: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



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

Se preparó una solución de 3-fluoro-5-metilbenzonitrilo (Hognda Trading Co.) (100 g; 0,74 mol) en ACN (1 l) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron N-bromosuccinimida (105 g; 0,59 mol) y AIBN (2,4 g; 0,014 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó en DCM, se enfrió a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. La succinimida precipitada se recogió mediante filtración y el filtrado se concentró para obtener un aceite de color amarillo. El producto sin procesar se recogió con éter pet. (200 ml), se enfrió a -20 °C y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 4,72 (s, 2H). HPLC (método A), tR 4,17 min (pureza: 99,4 %).

25

Etapas 2: N-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

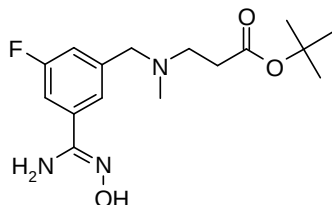
El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 10, partiendo de 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo y clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina. Se aisló como un aceite de color amarillo (3,5 g; 98 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,74 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 3,70 (sa, 2H), 3,22 (sa, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B) 262,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,42 min (pureza: 93,3 %).

30

Etapas 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo. Se aisló como un sólido de color amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,75 (sa, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,87 (sa, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CL/EM (método B): 311,9 (M+H) $^+$; 310,0 (M-H) $^-$. HPLC (método A), tR 1,89 min (pureza: 53 %).

5 Compuesto intermedio 25: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo



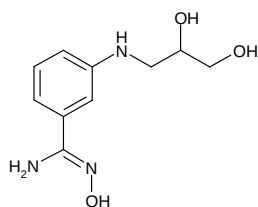
Etapla 1: N-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 10, partiendo de 3-(bromometil)-5-fluorobenzonitrilo (etapa 1 del compuesto intermedio 24, 750 mg; 3,5 mmol) y N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (670 mg; 4,2 mmol, preparado como se describe en Biorg. Med. Chem. (11) 2003, 3083-3099). Se aisló como un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,73 (ddd, J=8,6, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,60 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,38 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 293,3 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 2,61 min (pureza: 96,2 %).

15 *Etapla 2: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo*

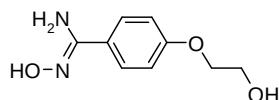
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(3-ciano-5-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (495 mg; 1,7 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo (524 mg; 95 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,60 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,38 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CL/EM (método B): 324,3 (M-H) $^-$.

20 Compuesto intermedio 26: 3-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-N'-hidroxibencenocarboximidamida



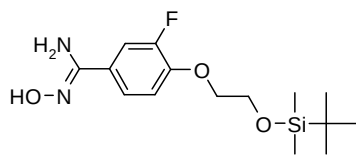
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de 3-(2,3-dihidroxipropilamino)benzonitrilo (1,0 g; 5,2 mmol). Se aisló como un sólido de color blanco (476 mg; 41 %). CL/EM (método B): 226,2 (M+H) $^+$.

25 Compuesto intermedio 27: N'-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)bencenocarboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de 4-(2-hidroxietoxi)benzonitrilo (1,0 g; 6,1 mmol, preparado como se describe en Org. Lett. **2004**, 6 (11), pág. 1693-1696). Se aisló como un sólido de color blanco.

30 Compuesto intermedio 28: 4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida



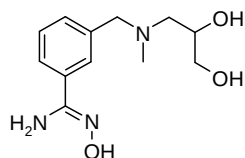
Etapas 1: 4-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)ethoxy)-3-fluorobenzonitrilo

- 5 Se preparó una solución de 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (ABCR; 2,0 g, 14,6 mmol) en DMF anhidro (40 ml) y, a continuación, se añadieron (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (3,3 ml; 15,3 mmol) y K₂CO₃ (3,0 g; 21,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4,3 g; 99 %). HPLC (método A), t_R 6,19 min (pureza: 94,2 %).

Etapas 2: 4-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)ethoxy)-3-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximidamida

- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de 4-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)ethoxy)-3-fluorobenzonitrilo. Se aisló como un sólido de color rosa pálido (4,4 g; 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,53 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 0,79 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). CL/EM (método B): 327,3 (M-H)⁻; 329,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,38 min (pureza: 96,2 %).

Compuesto intermedio 29: 3-((2,3-dihidroxipropil)(metil)amino)metil-N'-hidroxibencenocarboximidamida



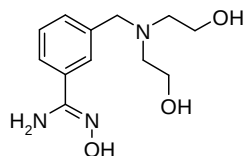
- 15 **Etapas 1: 3-((2,3-dihidroxipropil)(metil)amino)metilbenzonitrilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)benzonitrilo y 3-(metilamino)-1,2-propanodiol. Se aisló como un aceite incoloro (920 mg; 82 %). CL/EM (método B): 221,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: 3-((2,3-dihidroxipropil)(metil)amino)metil-N'-hidroxibencenocarboximidamida

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de 3-((2,3-dihidroxipropil)(metil)amino)metilbenzonitrilo. Se aisló como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 254,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 30: 3-((bis(2-hidroxietil)amino)metil)-N'-hidroxibencenocarboximidamida



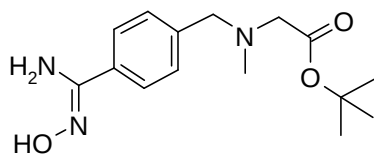
Etapas 1: 3-((bis(2-hidroxietil)amino)metil)benzonitrilo

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)benzonitrilo y dietanolamina. Se obtuvo como un aceite incoloro (820 mg; 73 %). CL/EM (método B): 219,1 (M-H)⁻; 221,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: 3-((bis(2-hidroxietil)amino)metil)-N'-hidroxibencenocarboximidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 3-((bis(2-hidroxietil)amino)metil)benzonitrilo. Se obtuvo como un aceite incoloro.

- 30 **Compuesto intermedio 31: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo**



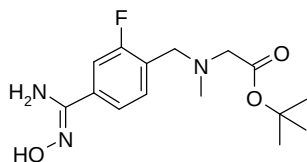
Etapa 1: N-(4-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

Una mezcla de alfa-bromo-*p*-tolunitrilo (10,0 g; 51 mmol), clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina (10,2 g; 56 mmol) y carbonato de potasio (21,2 g; 153 mmol) en acetona (100 ml) se agitó a 60 °C durante toda la noche. La suspensión resultante se filtró y las sales se lavaron con acetona (2 × 150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), se secaron (MgSO₄) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo sin purificación adicional (11,7 g; 88 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,79 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 260,9 (M+H)⁺.

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

Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (13,25 ml; 225 mmol) de una vez a una solución de N-(4-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (11,70 g; 45 mmol) en EtOH (75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un sólido de color blanco. El sólido se resuspendió en agua (200 ml) y se agitó durante 20 minutos, a continuación, se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (12,54 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 294,0 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 32: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



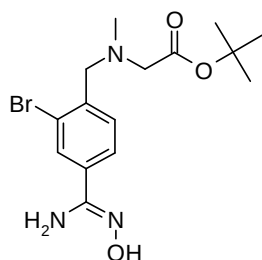
Etapa 1: N-(4-ciano-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

Una mezcla de bromuro de 4-ciano-2-fluorobencilo (250 g; 1,17 mol), clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina (212,2 g; 1,17 mol) y carbonato potásico (484 g; 3,50 mol) en acetona (2 l) se agitó durante 24 horas a 50 °C y 18 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua (1 l) y se extrajo en acetato de etilo (2 × 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color marrón amarillento (325 g; cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,82 (dd, J=9,9, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 279,2 (M+H)⁺.

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

Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (345 ml; 5,85 mol) gota a gota durante 10 minutos a una solución de N-(4-ciano-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (325 g; 1,17 mol) en EtOH (2,1 l). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. Los solventes se concentraron al vacío y se añadió agua (2 l). La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (1 l) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (323 g; 89 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,0; 1,6 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 312,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 33: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-bromobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



Etapas 1: N-(2-bromo-4-((amino(hydroxyimino)methyl))benzyl)-N-metilglicinato de terc-butilo

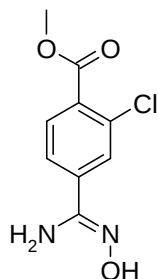
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 2-bromo-4-((amino(hydroxyimino)methyl))benzilo (Carbocor) y clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina. Se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,17 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CL/EM (método B): 338,9; 340,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,10 min (pureza: 99,6 %).

Etapas 2: N-[4-((amino(hydroxyimino)methyl))-2-bromobenzil]-N-metilglicinato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(2-bromo-4-((amino(hydroxyimino)methyl))benzyl)-N-metilglicinato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro (303 mg; 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,0; 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CL/EM (método B): 371,9; 373,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 1,53 min (pureza: 98,6 %).

Compuesto intermedio 34: 4-((amino(hydroxyimino)methyl))-2-clorobenzoato de metilo

15



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

20 Se añadió cloruro de tionilo (1,23 ml; 17,0 mmol) gota a gota a una solución de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (Combi-Blocks CA-4187; 1,0 g; 4,25 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA hasta su finalización. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (871 mg, 82 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=8,4; 1,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). HPLC (método A), t_R 4,22 min (pureza: 98,5 %).

Etapas 2: 2-cloro-4-((amino(hydroxyimino)methyl))-benzoato de metilo

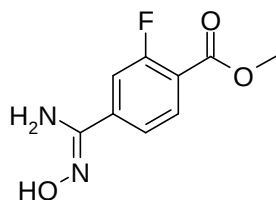
25 Se preparó una mezcla de trifenilfosfina unida a polímero (239 mg; 0,72 mmol) y acetato de paladio(II) (75 mg; 0,33 mmol) en DMF (12 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron cianuro de cinc (561 mg; 4,77 mmol) y 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo (1,19 g; 4,77 mmol) y la mezcla resultante se calentó con irradiación de microondas a 140 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con Et₂O (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 × 5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,23 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC (método A), t_R 3,39 min (pureza: 97,6 %).

30

Etapas 3: 4-((amino(hydroxyimino)methyl))-2-clorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1, partiendo de 2-cloro-4-cianobenzoato de metilo. Se obtuvo como un sólido de color beige (631 mg, cuantitativo). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,02 (sa, 1H), 7,84 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,2 Hz, 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), t_R 1,44 min (pureza: 63,4 %).

5 **Compuesto intermedio 35: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobenzoato de metilo**



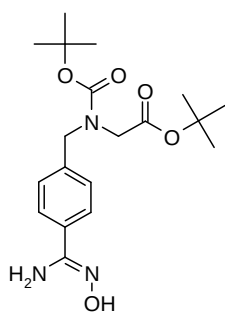
Etapa 1: 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo

Se añadieron cloruro de oxalilo (9,0 ml; 106,6 mmol) y DMF (0,5 ml) a una suspensión de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (ABCR; 16 g; 96,9 mmol) en DCM anhidro (300 ml). La mezcla resultante se agitó a TA y, a continuación, se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió con THF anhidro (150 ml) y se añadió gota a gota a una solución de metanol (50 ml) y trietilamina (25,8 ml; 193,8 mmol) a 4 °C. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de HCl al 0,1 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (200 ml) y agua (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (17,8 g, cuantitativo). HPLC (método A), t_R 2,81 min (pureza: 93,9 %).

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

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1 partiendo de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,09 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). CL/EM (método B): 210,9 (M-H)⁻; 212,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 0,97 min (pureza: 100 %).

Compuesto intermedio 36: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo



Etapa 1: N-(4-cianobencil)glicinato de terc-butilo

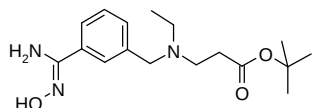
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-cianobencilo y glicinato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,78 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,60 (sa, 1H), 1,41 (s, 9H). HPLC (método A), t_R 2,17 min (pureza: 97,2 %).

Etapa 2: N-(terc-butoxicarbonil)-N-(4-cianobencil)glicinato de terc-butilo

Se preparó una mezcla de N-(4-cianobencil)glicinato de terc-butilo (1,1 g; 4,5 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 g; 4,9 mmol) y N-etildisopropilamina (1,1 ml; 6,7 mmol) en DCM (22 ml) y se agitó a TA durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y concentró para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (1,2 g; 77 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,84-7,78 (m, 2H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 18H). CL/EM (método B): 347,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 5,10 min (pureza: 100,0 %).

Etapas 3: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(terc-butoxicarbonil)-N-(4-cianobencil)glicinato de terc-butilo. Se obtuvo como un aceite incoloro (1,26 g; 97 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,59 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 18H). CL/EM (método B): 380,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,31 min (pureza: 98,1 %).

Compuesto intermedio 37: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-etil-beta-alaninato de terc-butilo*Etapas 1: 3-[(etilamino)metil]benzonitrilo*

- 10 Se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (20,0 g; 0,1 mol) en porciones a una solución 2 M de etilamina en THF (150 ml) a 0 °C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido de color amarillo (12 g, 73 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,46 (m, 2H), 0,99 (m, 3H).

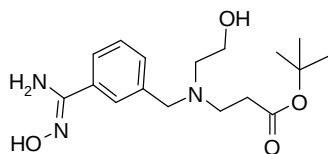
Etapas 2: N-(3-cianobencil)-N-etil-beta-alaninato de terc-butilo

- 15 Una mezcla de 3-[(etilamino)metil]benzonitrilo (5 g, 31 mmol) y acrilato de terc-butilo (4,6 ml; 31 mmol) se calentó pura a 80 °C durante 12 horas. La mezcla sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,69 (m, 2H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (t, 3H).

- 20 *Etapas 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-etil-beta-alaninato de terc-butilo*

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 2 partiendo de N-(3-cianobencil)-N-etil-beta-alaninato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro (5,2 g; 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,59 (1H, s), 7,59 (2H, m), 7,52 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,95 (t, 3H). CL/EM (método A) 322,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,09 min (pureza: 97,2 %).

- 25 **Compuesto intermedio 38: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-hidroxietil)-beta-alaninato de terc-butilo**

*Etapas 1: 3-[(2-hidroxietil)amino]metil]benzonitrilo*

- 30 Se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (20,0 g; 0,125 mol) en porciones a una mezcla de etanolamina (11,4 g; 0,19 mol) y bicarbonato sódico (21,0 g; 0,25 mol) en ACN (200 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua y se extrajo con DCM (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco (9,8 g; 54 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 4,47 (sa, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,12 (sa, 1H).

- 35 *Etapas 2: N-(3-cianobencil)-N-(2-hidroxietil)-beta-alaninato de terc-butilo*

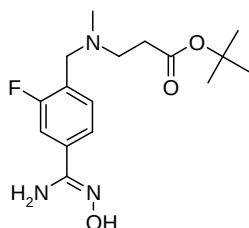
Se añadió acrilato de terc-butilo (3,56 ml; 29 mmol) a una solución de 3-[(2-hidroxietil)amino]metil]benzonitrilo (4,9 g; 28 mmol) en DMF anhidro (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como

un líquido incoloro. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,36 (t, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapas 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-hidroxietyl)-beta-alaninato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de N-(3-cianobencil)-N-(2-hidroxietyl)-beta-alaninato de terc-butilo. Se aisló como un aceite incoloro (4,0 g; 87 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,37 (s, 9H). CL/EM (método A) 338,1 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 1,89 min (pureza: 98,2 %).

10 **Compuesto intermedio 39: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo**



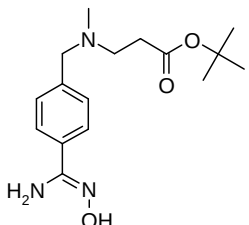
Etapas 1: N-(4-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-ciano-2-fluorobencil (Fluorochem; 2,0 g; 9,3 mmol) y N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,8 g; 11,2 mmol, preparado como se describe en Biorg. Med. Chem. (11) 2003, 3083-3099). Se aisló como un aceite de color amarillo (2,4 g; 87 %). RMN ^1H (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7,82 (dd, $J=10,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=7,8$; 1,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,61 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). CL/EM (método B): 293,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 2,44 min (pureza: 88,5 %).

Etapas 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(4-ciano-2-fluorobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,4 g; 4,8 mmol). Se obtuvo como un aceite de color amarillo (2,4 g; 90 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,74 (sa, 1H), 7,49 (dd, $J=8,0$; 1,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=11,6$; 1,6 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,87 (sa, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,60 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). CL/EM (método B): 326,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 1,57 min (pureza: 95,0 %).

25 **Compuesto intermedio 40: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo**



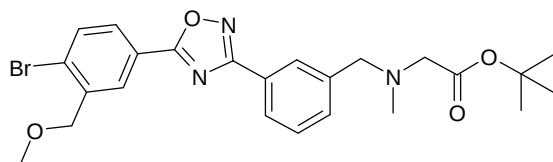
Etapas 1: N-(4-cianobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10, partiendo de bromuro de 4-cianobencil (1,5 g; 7,7 mmol) y N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,5 g; 9,2 mmol, preparado como se describe en Biorg. Med. Chem. (11) 2003, 3083-3099). Se aisló como un aceite de color amarillo (1,9 g; 89 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,78 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,60 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CL/EM (método B): 275,0 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 2,40 min (pureza: 82,5 %).

Etapas 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(4-cianobencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo (1,9 g; 6,8 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo (1,6 g; 77 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,57 (sa, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,59 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,38 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 308,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 1,52 min (pureza: 82,3 %).

Compuesto intermedio 41: N-(3-{5-[4-bromo-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo



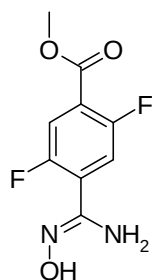
Etapa 1: ácido 4-bromo-3-(metoximetil)benzoico

A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 7,0 g; 27,0 mmol) en EtOH (210 ml) se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (16 ml; 80,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a continuación con una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) 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), 8,00 (m, 1H), 7,77 (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 %).

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

Se añadió cloruro de oxalilo (7,8 ml; 91,8 mmol) y DMF (100 µl) a una solución de ácido 4-bromo-3-(metoximetil)benzoico (15,0 g; 61,2 mmol) en tolueno anhidro (225 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y, a continuación, se concentró al vacío para obtener el derivado cloruro de acilo como un aceite de color amarillo. Este cloruro de acilo se recogió con tolueno anhidro (150 ml) y se añadió gota a gota en una solución del compuesto intermedio 21 (18,0 g; 61,2 mmol) en tolueno (75 ml) y piridina (75 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y, a continuación, se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc (400 ml) y se lavó con agua (150 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo que se lavó con MeOH para obtener el compuesto del título como un polvo de color beis. HPLC (método A), t_R 4,8 min (pureza: 96,3 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,23 (s, 1H), 8,07-7,91 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Compuesto intermedio 42: 4-[amino(hidroxiimino)metil]-2,5-difluorobenzoato de metilo

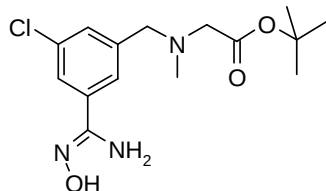


Etapa 1: 4-ciano-2,5-difluorobenzoato de metilo

Se disolvieron 2,4,5-trifluorobenzoato de metilo (DSL Chemicals, 950 mg, 5 mmol), cianuro sódico (306 mg; 6,25 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (2,01 g; 6,25 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla resultante se calentó durante toda la noche a 60 °C. Se añadió una cantidad adicional de cianuro sódico (306 mg; 6,25 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,77 (dd, J = 8,4; 5,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,9; 5,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H). CL/EM (método B): 463,2 (M-H)⁻; 465,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,63 min (pureza: 99,9 %).

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

El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1, partiendo de 4-ciano-2,5-difluorobenzoato de metilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco (304 mg; 98 %). CL/EM (método B): 229,0 (M-H)⁻; 231,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,08 min (pureza: 98,7 %).

5 Compuesto intermedio 43: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-clorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo*Etapla 1: 3-(bromometil)-5-clorobenzonitrilo*

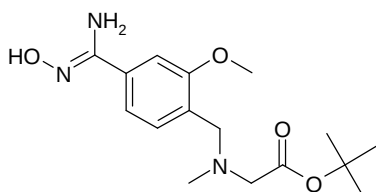
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 13, partiendo de 3-cloro-5-metilbenzonitrilo (FluoroChem Ltd). Se aisló como un polvo de color amarillo. CL/EM (método B): 295,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,61 min (pureza: 96,8 %).

Etapla 2: N-(3-cloro-5-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10, partiendo de 3-(bromometil)-5-clorobenzonitrilo y clorhidrato del éster terc-butilico de sarcosina. Se aisló como un aceite de color amarillo (570 mg; 78 %). CL/EM (método B): 295,1 (M+H)⁺.

15 *Etapla 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-5-clorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de N-(3-cloro-5-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo. Se aisló como un aceite amarillento (550 mg; 88 %). CL/EM (método B): 326,2 (M-H)⁻.

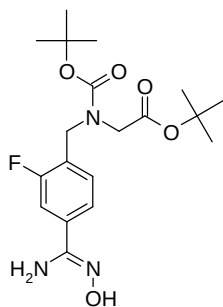
Compuesto intermedio 44: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-metoxibencil}-N-metilglicinato de terc-butilo**20 *Etapla 1: N-(4-ciano-2-metoxibencil)-N-metilglicinato de terc-butilo***

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10, partiendo de bromuro de 4-ciano-2-metoxibencilo (Carbocore) y clorhidrato del éster terc-butilico de sarcosina. Se aisló como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,53 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 291,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,52 min (pureza: 93,5 %).

25 *Etapla 2: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-metoxibencil}-N-metilglicinato de terc-butilo*

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(4-ciano-2-metoxibencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (1,0 g; 3,4 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo (860 mg; 77 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 324,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 1,49 min (pureza: 88,6 %).

30 Compuesto intermedio 45: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-fluorobencil}-N-(terc-butoxicarbonil)glicinato de terc-butilo



Etapas 1: N-(4-ciano-2-fluorobencil)glicinato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10, partiendo de bromuro de 4-ciano-2-fluorobencilo (Fluorochem) y glicinato de terc-butilo. Se aisló como un aceite de color amarillo (1,8 g; 74 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,82-7,77 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,58 (sa, 1H), 1,40 (s, 9H). CL/EM (método B): 265,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,23 min (pureza: 98,0 %).

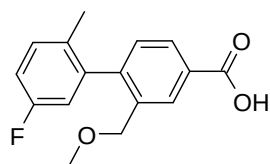
Etapas 2: N-(terc-butoxicarbonil)-N-(4-ciano-2-fluorobencil)glicinato de terc-butilo

10 A una solución de N-(4-ciano-2-fluorobencil)glicinato de terc-butilo (1,8 g; 6,8 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,6 g; 7,5 mmol) en DCM (36 ml) se añadió N-etildisopropilamina (1,7 ml; 10,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite amarillento (2,1 g; 85 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,84 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 18H). CL/EM (método B): 365,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,20 min (pureza: 97,1 %).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(terc-butoxicarbonil)-N-(4-ciano-2-fluorobencil)glicinato de terc-butilo (2,1 g; 5,8 mmol). Se aisló como un aceite de color amarillo (1,7 g; 74 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,76 (s, 1H), 7,54-7,31 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,89-3,81 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 18H). CL/EM (método B): 396,2 (M-H)⁻; 398,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,39 min (pureza: 95,6 %).

20 **Compuesto intermedio 46: ácido 5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico**



Etapas 1: 5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

25 Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 3,00 g; 11,6 mmol), ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico (2,67 g; 17,4 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (162 mg; 0,23 mmol) y fluoruro de cesio (5,28 g; 34,7 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (12 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (150 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/heptano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (2,88 g; 86 %). HPLC (método A), tR 5,0 min (pureza: 98,7 %). CL/EM (método B): 288,9 (M+H)⁺.

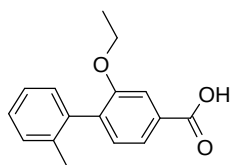
30

Etapas 2: ácido 5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

35 Se añadió una solución acuosa de NaOH 5N (3 ml; 15 mmol) a una solución de 5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (2,88 g; 10,0 mmol) en EtOH (30 ml) y se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con MTBE (100 ml), agua (50 ml) y una solución acuosa de HCl 5N (4 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se

extrajeron con MTBE (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Tras la purificación mediante cristalización a partir de una mezcla de MTBE y heptano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (2,31 g; 84 %). HPLC (método A), t_R 3,9 min (pureza: 100 %). CL/EM (método B): 273,1 (M-H)⁺. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,05 (s, 1H), 8,09 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=7,9$; 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=8,5$; 6,0 Hz, 1H), 7,26 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (dd, $J=9,5$; 2,8 Hz, 1H), 4,16 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Compuesto intermedio 48: ácido 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico



Etapas 1: 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo

- 10 Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (CombiBlocks, 25 g; 108 mmol), ácido o-tolilborónico (22 g; 162 mmol), carbonato de potasio anhidro (44 g; 324 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,25 g; 5,4 mmol) en una mezcla de tolueno (500 ml) y agua (100 ml) y, a continuación, se degaseó con N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de un relleno de Celite y se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío.
- 15 El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (20 g; 77 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,85 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20-7,25, (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

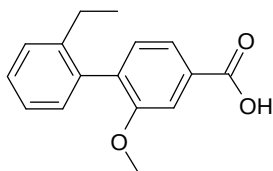
Etapas 2: 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo

- 20 A una solución en agitación de 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (10 g, 41,2 mmol) en ACN anhidro (100 ml) se añadió carbonato de potasio anhidro (17,1 g; 123,6 mmol) seguido de bromuro de etilo (15,4 ml; 206 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 48 horas y, a continuación, se enfrió hasta TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un líquido de color marrón (11 g; 98 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,70 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16-7,29 (m, 5H), 4,09 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Etapas 3: ácido 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

- 25 A una solución en agitación de 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (11 g; 40,6 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de litio (6,82 g; 162,7 mmol) en porciones. Tras 24 horas a TA, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió con agua. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (9,7 g; 93 %). CL/EM (método B): 255,0 (M-H)⁺. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,02 (sa, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 4,05 (c, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).

Compuesto intermedio 49: ácido 2-etoxi-2'-etilbifenil-4-carboxílico



Etapas 1: 2'-etil-2-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo

35 Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (Combi-Blocks CA-4189; 3,00 g; 13,0 mmol), ácido 2-etilfenilborónico (2,92 g; 19,5 mmol), fluoruro de cesio (5,92 g; 39,0 mmol; 3,00), acetato de paladio (58 mg; 0,26 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (320 mg; 0,78 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (15 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-etilfenilborónico (1,46 g; 9,7 mmol),

acetato de paladio (58 mg; 0,26 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (320 mg; 0,78 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-etilfenilborónico (0,73 g; 4,9 mmol), acetato de paladio (29 mg; 0,13 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (160 mg; 0,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (150 ml) y, a continuación, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/ EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo (3,13 g; 94 %). HPLC (método A), tR 4,5 min (pureza: 99,2 %). CL/EM (método B): 255,1 (M-H)⁺.

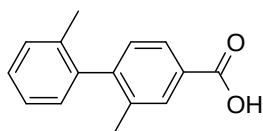
Etapas 2: 2-etoxi-2'-etilbifenil-4-carboxilato de metilo

A una solución en agitación de 2'-etil-2-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (3,13 g; 12,2 mmol) en ACN anhidro (45 ml) se añadió carbonato de potasio anhidro (5,05 g; 36,6 mmol) seguido de bromuro de etilo (4,5 ml; 61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 15 horas y, a continuación, se enfrió hasta TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El aceite se recogió con MTBE, se trató con carbón activado, se filtró a través de un relleno de Celite y se concentró. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/ EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (2,73 g; 79 %). HPLC (método A), tR 5,4 min (pureza: 99,7 %).

Etapas 3: ácido 2-etoxi-2'-etilbifenil-4-carboxílico

Se añadió una solución acuosa 5N de NaOH (3 ml; 15 mmol) a una solución de 2-etoxi-2'-etilbifenil-4-carboxilato de metilo (2,72 g; 9,6 mmol) en EtOH (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua (50 ml) y una solución acuosa de HCl 5 N (5 ml) y, a continuación, se extrajo dos veces con MTBE (100 ml + 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Tras la purificación mediante cristalización a partir de MTBE y heptano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (2,04 g; 79 %). HPLC (método A), tR 4,5 min (pureza: 100 %). CL/EM (método B): 269,1 (M-H)⁺. RMN ¹H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,00 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,05 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,17 (t, J=7,0 Hz, 3H), 0,97 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Compuesto intermedio 53: ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico



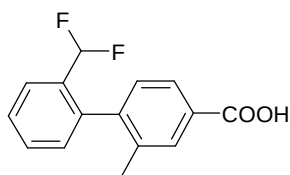
Paso 1: 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo

A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR; 15,0 g; 65 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml), se añadió ácido o-tolilborónico (10,7 g; 78 mmol) seguido de carbonato de potasio (45,3 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 hasta TA. La fase orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El compuesto sin procesar se pasó a través de una columna de gel de sílice usando hexano como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (15 g; 95 %). RMN ¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). HPLC (método B), tR 3,01 min (pureza: 98,71 %).

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

A una solución de 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (15 g; 62,2 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (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 una solución acuosa de HCl 3 N (hasta 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 %). RMN ¹H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,89 (sa, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). CL/EM (método B): 227,0 (M+H)⁺. HPLC (método B), tR 4,1 min (pureza: 99,6 %).

Compuesto intermedio 55: ácido 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxílico



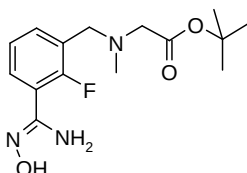
Etapla 1: 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Se preparó una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (Combiblocks PN-8756; 1,86 g; 6,74 mmol), 1-bromo-2-difluorometil-benceno (Fluorochem 023878; 1,67 g; 8,08 mmol), fluoruro de cesio (3,07 g; 20,2 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (142 mg; 0,20 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (60 ml) y después se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/heptano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (1,42 g; 76 %). HPLC (método A), tR 5,0 min (pureza: 99,1 %). RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,55 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

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

Se añadió una solución acuosa de NaOH 5 N (1,5 ml; 7,5 mmol) a una solución de 2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (1,42 g; 5,14 mmol) en EtOH (15 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 1 hora y luego se evaporó. El residuo se recogió con agua (25 ml) y una solución acuosa de HCl 5 N (3 ml) y, a continuación, se extrajo con MTBE (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (25 ml), se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (1,26 g; 93 %). HPLC (método A), tR 4,2 min (pureza: 98,9 %). CL/EM (método B): 261,1 (M-H) $^-$. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 13,1 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (dd, J=7,9; 1,4 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,55 (t, J=54,8 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H).

Compuesto intermedio 58: N-{2-fluoro-3-[(hidroxiamino)(imino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo



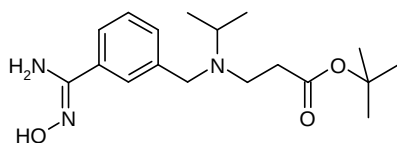
Etapla 1: 3-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 13, partiendo de 2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (Matrix Scientific). Se obtuvo como un sólido de color naranja. HPLC (método A), tR 3,72 (pureza: 99,3 %).

Etapla 2: N-{2-fluoro-3-[(hidroxiamino)(imino)metil]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

N-(3-ciano-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo y clorhidrato del éster terc-butilico de sarcosina. Se asiló como un aceite (1,05 g; 88 %). Se sometió al procedimiento general 2, obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1 g; 85 %). HPLC (método A), tR 1,09 (pureza: 92 %).

Compuesto intermedio 59: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-isopropil-beta-alaninato de terc-butilo



Etapla 1: 3-[(isopropilamino)metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10, partiendo de 3-(bromometil)benzonitrilo e isopropilamina. Se aisló como un líquido de color amarillo (5,7 g; 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,75 (m, 1H), 0,83 (d, J= 8,8 Hz, 6H).

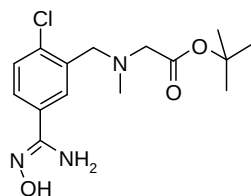
Etapas 2: N-(3-cianobencil)-N-isopropil-beta-alaninato de terc-butilo

- 5 Una mezcla de 3-[(isopropilamino)metil]benzonitrilo (5,7 g; 32,7 mmol), acrilato de terc-butilo (4,78 ml; 32,7 mmol) y DBU (5,0 ml; 32,7 mmol) se calentó pura a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,7 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,25 (t, J=6,4 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,83 (d, J= 8,8 Hz, 6H).

Etapas 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-isopropil-beta-alaninato de terc-butilo

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(3-cianobencil)-N-isopropil-beta-alaninato de terc-butilo. Se obtuvo como un aceite incoloro (4,8 g; 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,27 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,94 (d, J=6,6 Hz, 6H). CL/EM (método A): 336,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,19 min (pureza: 97,4 %).

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



Etapas 1: 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 13 partiendo de 4-cloro-3-metilbenzonitrilo (TransWorld Chemicals) y se aisló como un polvo de color amarillo pálido (1,8 g; 59 %). HPLC (método A), tR 4,05 (pureza: 97 %).

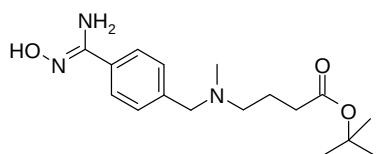
Etapas 2: N-(2-cloro-5-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de 3-(bromometil)-4-clorobenzonitrilo y clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina. Se obtuvo como un aceite incoloro (1,9 g; 86 %). CL/EM (método B): 295,1 (M+H)⁺.

Etapas 3: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-2-clorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1 partiendo de N-(2-cloro-5-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo y se aisló como un aceite incoloro (1,55 g; 73 %). CL/EM (método B): 328,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 61: 4-[(4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo

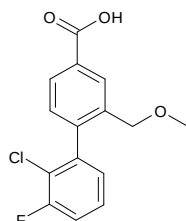


Etapas 1: 4-[(4-cianobencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo

- 35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10 partiendo de bromuro de 4-cianobencilo y clorhidrato de 4-(metilamino)butanoato de terc-butilo (Watanabe). Se obtuvo como un aceite de color amarillo (586 mg; cuantitativo). CL/EM (método B): 289,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,02 (pureza: 91,8 %).

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

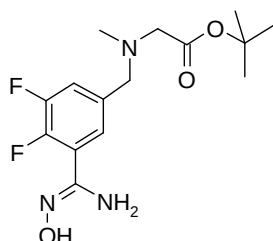
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2 partiendo de 4-[(4-cianobencil)(metil)amino]butanoato de terc-butilo y se aisló como un polvo de color blanco (468 mg; 73 %). HPLC (método A), tR 2,1 (pureza: 98,7 %). CL/EM (método B): 322,2 (M+H)⁺.

5 Compuesto intermedio 62: ácido 2'-cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico**Etapa 1: 2'-cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo**

- Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (etapa 2 del compuesto intermedio 1; 3,00 g; 11,6 mmol), ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico (2,42 g; 13,9 mmol), fluoruro de cesio (5,27 g; 34,7 mmol), acetato de paladio (52 mg; 0,23 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (285 mg; 0,69 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (15 ml) y, a continuación, se calentó a 90 °C durante 1 hora. Se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico (2,42 g; 13,9 mmol), acetato de paladio (52 mg; 0,23 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (285 mg; 0,69 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se mantuvo a 90 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (200 ml) y se lavó con agua (2 × 100 ml) y salmuera (100 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se trataron con carbón activado. Tras la filtración a través de un relleno de Celite, la solución se concentró al vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. HPLC (método A), tR 4,9 min (pureza: 99,6 %). CL/EM (método B): 309,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 2'-cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

- Se añadió una solución acuosa de NaOH 5 N (2,3 ml; 11,5 mmol) a una solución de 2'-cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo (2,38 g; 7,7 mmol) en EtOH (25 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua (30 ml) y una solución acuosa de HCl 5 N (4 ml) y, a continuación, se extrajo con MTBE (100 ml, a continuación 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se trataron con carbón activado. Tras la filtración a través de un relleno de Celite, la solución se concentró al vacío. Tras la purificación mediante cristalización a partir de una mezcla de MTBE y heptano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (2,01 g; 88 %). HPLC (método A), tR 4,1 min (pureza: 99,5 %). CL/EM (método B): 293,0 (M-H)⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,13 (s, 1H), 8,10 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=8,0; 1,7 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H).

30 Compuesto intermedio 63: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-4,5-difluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo**Etapa 1: 5-(bromometil)-2,3-difluorobenzonitrilo**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 13, partiendo de 2,3-difluoro-5-metilbenzonitrilo (Capot Chemical Ltd.) y se aisló como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR 4,45 (pureza: 96,6 %).

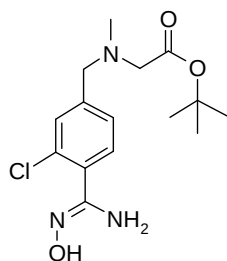
35 Etapa 2: N-(3-ciano-4,5-difluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 10, partiendo de 5-(bromometil)-2,3-difluorobenzonitrilo y clorhidrato de N-metilglicinato de terc-butilo. Se obtuvo como un aceite de color amarillo (618 mg; 88 %). HPLC (método A), tR 2,75 (pureza: 97 %).

Etapas 3: N-{3-[amino(hidroxiimino)metil]-4,5-difluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de N-(3-ciano-4,5-difluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo y se aisló como un aceite incoloro (630 mg; 93 %). HPLC (método A), tR 1,61 (pureza: 59,6 %).

Compuesto intermedio 65: 2-((3-cloro-4-(N'-hidroxycarbamimidóil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo



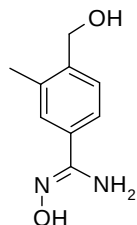
10 *Etapas 1: 2-((4-ciano-3-clorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo*

Una solución de 4-metil-2-clorobenzonitrilo (1,51 g; 10 mmol), N-bromosuccinimida (2,14 g; 12,0 mmol) y AIBN (33 mg; 0,20 mmol) en ACN (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se trató con clorhidrato del éster terc-butílico de sarcosina (1,44 g; 7,92 mmol) y K₂CO₃ (2,74 g; 19,8 mmol) en ACN (10 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua y luego se vertió a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, iso-hexano/Et₂O) para obtener el compuesto del título (1,95 g; cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,61 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,57 (1H, s), 7,36 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,21 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,48 (9H, s).

20 *Etapas 2: 2-((3-cloro-4-(N'-hidroxycarbamimidóil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo*

Se calentó a 80 °C durante 5 horas una solución de 2-((4-ciano-3-clorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (1,95 g; 6,60 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (2,02 ml) en etanol (10 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (2,16 g; cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,48-7,42 (2 H, m), 7,28 (1H, m), 4,97 (2H, s), 3,69 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,37 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Compuesto intermedio 66: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)-3-metilbencimidamida



Etapas 1: (4-bromo-2-metilfenil)metanol

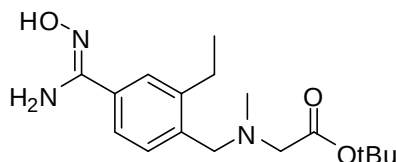
- 30 A una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1,0 g; 4,65 mmol) en Et₂O (15 ml) se añadió hidruro de aluminio y litio (370 mg; 10,23 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4 × 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc) para obtener el compuesto del título como una goma incolora (752 mg, 80 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35-7,30 (2 H, m), 7,24 (1H, m), 4,65 (2H, s), 2,32 (3H, s).

Etapla 2: 4-(hidroximetil)-3-metilbenzonitrilo

- 5 Se preparó una mezcla de (4-bromo-2-metilfenil)metanol (603 mg; 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (110 mg; 0,12 mmol), S-Phos (99 mg; 0,24 mmol) y cianuro de cinc (421 mg; 3,6 mmol) en una mezcla de DMF/agua (99:1; 5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 130 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La suspensión se filtró a través de un relleno de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter de petróleo/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,58-7,48 (2H, m), 7,44 (1H, s), 4,75 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,33 (3 H, s), 1,85-1,78 (1 H, m).

Etapla 3: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)-3-metilbencimidamida

- 10 La amidoxima se preparó siguiendo el procedimiento 1, aunque partiendo de 4-(hidroximetil)-3-metilbenzonitrilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco (741 mg; 71 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,51 (1H, s), 7,46 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=7,7 Hz), 5,72 (2H, s), 5,09 (1H, s), 4,50 (2H, s), 2,26 (3H, s).

Compuesto intermedio 67: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-etilbencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

- 15 *Etapla 1: N-(4-ciano-2-vinilbencil)-N-metilglicinato de terc-butilo*

- 20 Se preparó una mezcla de N-(2-bromo-4-cianobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (etapa 1 del compuesto intermedio 33, 658 mg; 1,94 mmol), éster de pinacol del ácido vinilborónico (597 mg; 3,88 mmol), K₂CO₃ (536 mg; 3,88 mmol) y tetrakis-trifenilfosfina-paladio(0) (224 mg; 0,19 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5:1; 6 ml) y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM/agua y se separó. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y los solventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, iso-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (508 mg; 92 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,77 (1H, s), 7,58-7,43 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J=17,4; 11,0 Hz), 5,69 (1H, d, J=17,4 Hz), 5,42 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,80 (2H, s), 3,18 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,50 (9H, s).

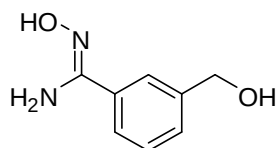
Etapla 2: N-(4-ciano-2-etilbencil)-N-metilglicinato de terc-butilo

- 25 Una mezcla de N-(4-ciano-2-vinilbencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (500 mg; 1,75 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (50 mg) en metanol (5 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de un relleno de Celite y la torta de filtración se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (474 mg; 94 %).

Etapla 3: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]-2-etilbencil}-N-metilglicinato de terc-butilo

- 30 Se calentó a 80 °C durante 18 horas una solución de N-(4-ciano-2-etilbencil)-N-metilglicinato de terc-butilo (570 mg; 1,98 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (0,6 ml; 10 mmol) en etanol (10 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (658 mg; cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,46 (1H, s), 7,39 (2H, s), 4,85 (2H, sa), 3,73 (2H, s), 3,16 (2H, s), 2,73 (2H, c, J=7,6 Hz), 2,37 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,25-1,19 (3H, m).

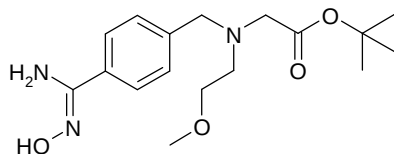
- 35 **Compuesto intermedio 70: N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencimidamida**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 1, aunque partiendo de 3-(hidroximetil)benzonitrilo (8,43 g; 63,4 mmol). Se obtuvo como un sólido de color blanco (9,15 g; 86 %). RMN ¹H

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,63 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,56 (1H, m), 7,35 (2H, m), 5,82 (2H, s), 5,27 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 4,54 (2H, d, $J=5,7$ Hz).

Compuesto intermedio 71: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo



5 Etapa 1: 4-[[2-metoxietil]amino]metil]benzonitrilo

Se añadió 2-metoxietilamina (2,2 ml; 25,5 mmol) a una solución de bromuro de 4-cianobencilo (1,0 g; 5,1 mmol) en ACN (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto sin procesar se disolvió en EtOAc y, a continuación, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (958 mg; 99 %). CL/EM (método B): 191,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC (método A), tR 1,44 min (pureza: 93,4 %).

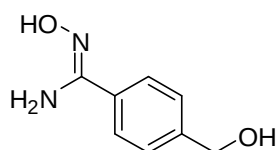
10 Etapa 2: N-(4-cianobencil)-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo

Se añadió bromoacetato de terc-butilo (1,64 ml; 11,1 mmol) a una mezcla de 4-[[2-metoxietil]amino]metil]benzonitrilo (958 mg; 5,04 mmol) y K_2CO_3 (3,06 g; 22,2 mmol) en ACN (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 305,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC (método A), tR 3,09 min (pureza: 91,1 %).

15 Etapa 3: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]bencil}-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo

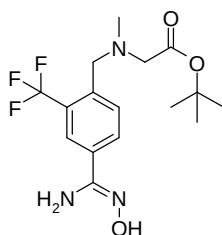
El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1, partiendo de N-(4-cianobencil)-N-(2-metoxietil)glicinato de terc-butilo y se aisló como un aceite. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,58 (sa, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). CL/EM (método B): 338,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Compuesto intermedio 72: N'-hidroxi-4-(hidroximetil)bencenocarboximidamida



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general 1, partiendo de 4-(hidroximetil)benzonitrilo. Se obtuvo como un sólido de color blanco (13,1 g; 95 %). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,58 (1H, s), 7,66 (2H, m), 7,34 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 5,79 (2H, s), 5,23 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 4,54 (2H, d, $J=5,6$ Hz).

30 Compuesto intermedio 74: 2-((4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo



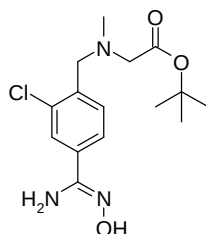
Etapa 1: 2-((4-ciano-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Una solución de 4-metil-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,85 g; 10 mmol), N-bromosuccinimida (2,14 g; 12,0 mmol) y AIBN (0,033 g; 0,2 mmol) en ACN (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La suspensión se filtró y el filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/EtOAc). El material se trató con clorhidrato del éster *terc*-butilico de sarcosina (0,516 g; 2,84 mmol) y K₂CO₃ (0,980 g; 7,1 mmol) en ACN (10 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua y luego se vertió a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,543 g; 70 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,15 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,90 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,2 Hz), 3,90 (2H, s), 3,26 (2H, s), 2,37 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Etapas 2: 2-((4-(N'-hidroxicarbamimidoil)-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se calentó a 75 °C durante 2 horas una solución de 2-((4-ciano-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (0,541 g; 1,65 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (0,50 ml) en etanol (2 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,460 g; 77 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,97 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,89 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,86 (2H, sa), 3,86 (2H, s), 3,23 (2H, s), 2,37 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Compuesto intermedio 75: 2-((2-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo



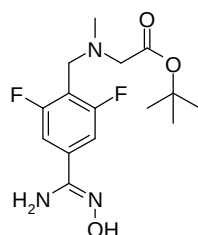
Etapas 1: 2-((4-ciano-2-clorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Una solución de 4-metil-3-clorobenzonitrilo (4,69 g; 31 mmol), N-bromosuccinimida (6,04 g; 34,2 mmol) y peróxido de benzoílo (0,750 g; 3,10 mmol) en ACN (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Una parte del residuo (1,0 g; 4,34 mmol) se trató con clorhidrato del éster *terc*-butilico de sarcosina (1,57 g; 8,69 mmol) y K₂CO₃ (2,39 g; 17,4 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua y luego se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (0,952 g; 74 %).

Etapas 2: 2-((2-cloro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se calentó a 80 °C durante 5 horas una solución de 2-((4-ciano-2-clorobencil)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (1,25 g; 4,25 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (1,30 ml) en etanol (10 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,34 g; 76 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,63 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J=8,0, 1,8 Hz), 4,84 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,25 (2H, s), 2,42 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Compuesto intermedio 76: 2-((2,6-difluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo



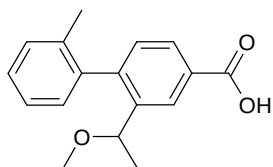
Etapas 1: 2-((4-ciano-2,6-difluorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

A una solución degaseada de 3,5-difluoro-4-metilbenzonitrilo (1,53 g; 10 mmol) y AIBN (0,033 g; 0,20 mmol) en ACN (40 ml) se añadió N-bromo-succinimida (2,14 g; 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en CAN y se añadió clorhidrato del éster t-butilico de sarcosina (1,09 g; 6,0 mmol) y K₂CO₃ (2,07 g; 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, iso-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,22 (2H, d, J=5,9 Hz), 3,94 (2H, s), 3,21 (2H, s), 2,41 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Etapas 2: 2-((2,6-difluoro-4-(N'-hidroxycarbamidoil)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

Se calentó a 75 °C durante 18 horas una solución de 2-((4-ciano-2,6-difluorobencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (0,281 g; 0,95 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50 % (0,32 ml) en etanol (1,3 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y, a continuación, la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,22-7,13 (2H, m), 4,81 (2H, sa), 3,91 (2H, s), 3,20 (2H, s), 2,40 (3H, s), 1,48 (9H, s).

Compuesto intermedio 77: ácido 2-(1-metoxietil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico



Etapas 1: 4-bromo-2'-metilbifenil-2-carbaldehído

Se preparó una mezcla de 5-bromo-2-yodobenzaldehído (3B Scientific Corp.; 5,83 g; 18,8 mmol), ácido o-tolilborónico (2,55 g; 18,8 mmol), fluoruro de cesio (8,55 g; 56,4 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (263 mg; 0,38 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (250 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, hexano/EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (4,63 g; 90 %). HPLC (método A), tR 5,6 min (pureza: 93 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,57 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 2,06 (s, 3H).

Etapas 2: éter metílico de 1-(4-bromo-2'-metilbifenil-2-il)etilo

Se añadió una solución de metillitio en Et₂O (1,6 M; 6,8 ml; 10,9 mmol) gota a gota a una solución de 4-bromo-2'-metilbifenil-2-carbaldehído (2,0 g; 7,3 mmol) en THF anhidro (30 ml) enfriado a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos y se añadió una cantidad adicional de metillitio en Et₂O (1,6 M; 3,4 ml; 5,5 mmol). Después de 10 minutos, se añadió yodometano (4,1 ml; 65,4 mmol). Se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (100 ml) y después se lavó con agua (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con MTBE (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/MTBE), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (1,90 g; 86 %). HPLC (método A), tR 5,7 min (pureza: 91 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,62 (d, J=2,2 Hz, 0,4H), 7,59 (d, J=2,2 Hz, 0,6H), 7,52 (dd, J=8,1; 2,2 Hz, 1H), 7,35-7,21 (m, 3H), 7,13-7,02 (m, 2H), 4,05 (c J=6,4 Hz, 0,4H), 3,84 (c, J=6,4 Hz, 0,6H), 3,05 (s, 1,2H), 3,03 (s, 1,8H), 2,03 (s, 1,8H), 1,98 (s, 1,2H), 1,17 (d, J=6,4 Hz, 1,8H), 1,11 (d, J=6,4 Hz, 1,2H).

Etapas 3: ácido 2-(1-metoxietil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

Se añadió una solución de terc-butillitio en pentano (1,5 M; 8,05 ml; 12,1 mmol) en Et₂O anhidro (40 ml) enfriado a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió gota a gota durante 10 minutos una solución de éster metílico de 1-(4-bromo-2'-metilbifenil-2-il)etilo (1,84 g; 6,03 mmol) en Et₂O anhidro (10 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 25 minutos y, a continuación, se añadió un gran exceso de hielo seco y se retiró el baño frío. La mezcla de reacción se agitó hasta que la temperatura volvió a TA, a continuación se diluyó con agua (20 ml) y una solución acuosa 5 N de NaOH (0,5 ml). Las capas se separaron y la cada acuosa se lavó con Et₂O (20 ml). Las capas orgánicas se extrajeron con una solución acuosa 0,1 N de NaOH (20 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con una solución acuosa 5 N de HCl (hasta pH ~1) y se extrajeron con MTBE (2 × 50 ml). Las capas

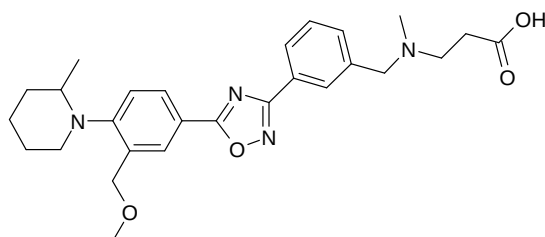
5

Ejemplo 1: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina



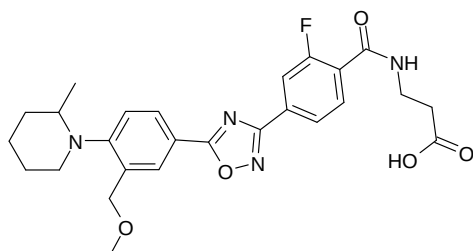
15

20



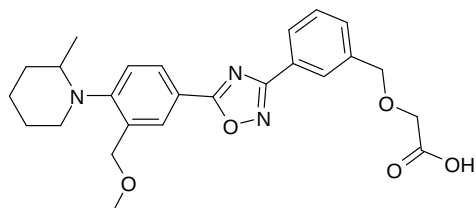
25

30



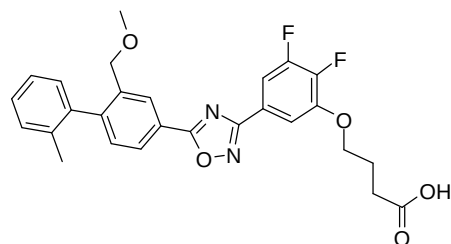
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de etilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 2 y del compuesto intermedio 6. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9 para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,3 (sa, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,90 (dd, J=8,0Hz, 1H), 7,81 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 3H), 1,88-1,30 (m, 7H), 0,85 (d, J=6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 497,4 (M+H)⁺; 495,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,01 min (pureza: 97,2 %).

Ejemplo 4: sal clorhidrato del ácido [(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acético



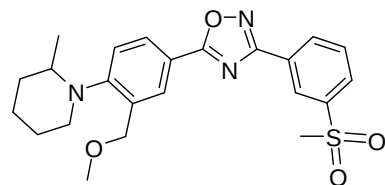
Se preparó [(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 2 y del compuesto intermedio 17. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,18 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,90-1,35 (m, 7H), 0,86 (d, J=6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 452,4 (M+H)⁺; 450,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,31 min (pureza: 94,6 %).

Ejemplo 5: ácido 4-(2,3-difluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoico



Se preparó 4-(2,3-difluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)butanoato de etilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 18. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,21 (sa, 1H), 8,32 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=7,9; 1,9 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,27 (t, J=6,4 Hz, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,44 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,08-1,99 (m, 5H). CL/EM (método B): 493,3 (M-H)⁻; 495,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,79 min (pureza: 98,2 %).

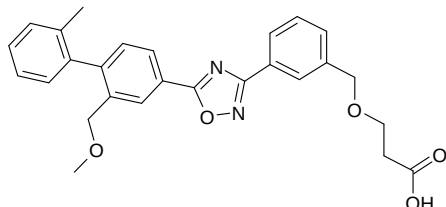
Ejemplo 6: sal clorhidrato de 1-(2-(metoximetil)-4-{3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)-2-metilpiperidina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 2 y del compuesto intermedio 19 y se aisló como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,56 (t, J=1,3 Hz, 1H), 8,44 (dt, J=7,9, 1,3 Hz, 1H), 8,22-8,09 (m, 3H), 7,90 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,16 (sa, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,84-

1,30 (m, 6H), 0,86 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 442,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,81 min (pureza: 99,3 %).

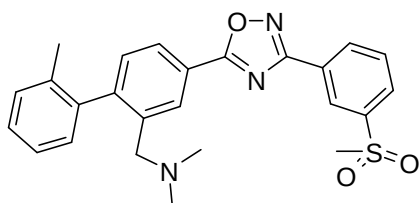
Ejemplo 7: ácido 3-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoico



- 5 Se preparó 3-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 20. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

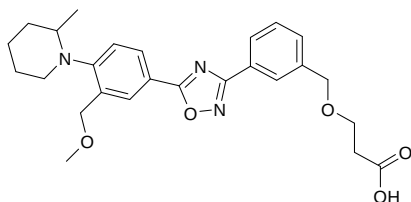
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,25 (sa, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,17 (dd, J=7,9 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,71 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 459,3 (M+H)⁺; 457,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,62 min (pureza: 95,5 %).

Ejemplo 8: N,N-dimetil-1-(2'-metil-4-{3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}bifenil-2-il)metanamina



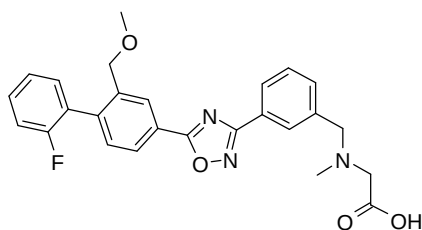
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 8 y del compuesto intermedio 19 y se aisló como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,59 (t, J=1,7 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,43 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,15 (dd, J=1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,92 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,11 (d, J=7,1 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (sa, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 448,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,51 min (pureza: 98,5 %).

- 20 **Ejemplo 9: sal clorhidrato del ácido 3-[(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoico**



- 25 Se preparó 3-[(3-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 2 y del compuesto intermedio 20. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,19 (m, 1H), 8,06 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,70 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,54 (t, J=6,2 Hz, 2H), 1,85-1,30 (m, 6H), 0,86 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 466,4 (M+H)⁺; 464,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,30 min (pureza: 98,3 %).

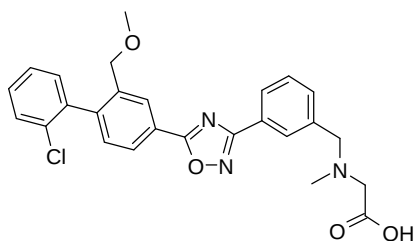
- 30 **Ejemplo 10: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



Se preparó N-(3-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 12 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (s, 2H), 8,23-8,18 (m, 2H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 4,47 (sa, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CL/EM (método B): 460,4 (M-H)⁻; 462,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,82 min (pureza: 96,0 %).

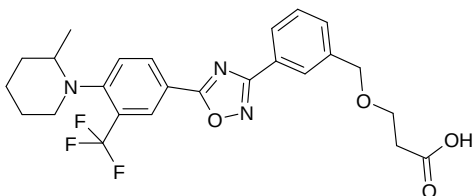
Ejemplo 11: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



Se preparó N-(3-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 13 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (s, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,29 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CL/EM (método B): 476,4 (M-H)⁻; 478,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,99 min (pureza: 98,4 %).

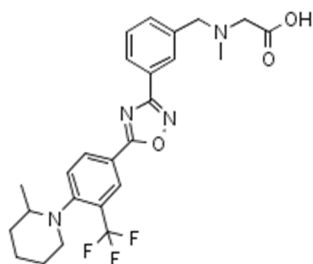
Ejemplo 12: sal clorhidrato del ácido 3-[(3-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoico



Se preparó 3-[(3-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]propanoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 20. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un aceite.

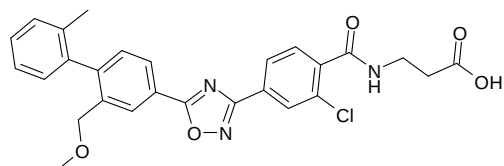
20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,22 (sa, 1H), 8,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,71 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,53 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,70-1,20 (m, 4H), 0,78 (d, J=6,0 Hz, 3H). CL/EM (método B): 490,4 (M+H)⁺; 488,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 5,73 min (pureza: 96,4 %).

Ejemplo 13: N-metil-N-(3-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina



Se preparó N-metil-N-[(3-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 7, partiendo del compuesto intermedio 21 y del compuesto intermedio 4. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,50-8,37 (m, 2H), 8,32 (sa, 1H), 8,21 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,82-7,67 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 1H), 1,89-1,16 (m, 6H), 0,79 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 487,4 (M-H) $^-$; 489,4 (M+H) $^+$. HPLC (método A), tR 5,10 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 15: N-(2-cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alanina



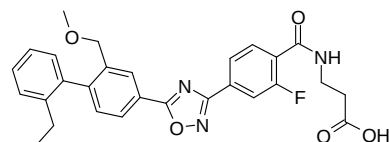
Etapas 1: ácido 2-cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

Se preparó 2-cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general 7, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 34. A continuación, se hidrolizó siguiendo el procedimiento 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 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: C 66,29 %, H 4,40 %, N 6,44 %, Cl 8,15 %; Encontrado: C 66,04 %, H 4,52 %, N 6,49 %, Cl 8,23 %.

Etapas 2: N-(2-cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alanina

Se preparó N-(2-cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 14, partiendo de ácido 2-cloro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico y clorhidrato del éter metílico de beta-alanina. Este compuesto se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, para obtener el compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,25 (sa, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,22-8,08 (m, 3H), 7,64 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 506,4 (M+H) $^+$; 504,4 (M-H) $^-$. HPLC (método B), tR 5,16 min (pureza: 97,9 %).

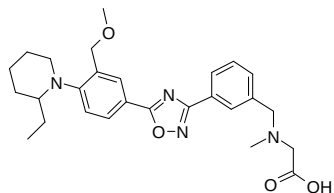
Ejemplo 16: N-(4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoil)-beta-alanina



Se preparó N-(4-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoil)-beta-alaninato de etilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 7 y del compuesto intermedio 6. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12,31 (s, 1H), 8,61-8,55 (m, 1H), 8,33 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=7,9; 1,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,0; 1,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=10,7; 1,5 Hz, 1H), 7,84 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,23 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,25 (s,

3H), 2,53 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,47-2,19 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 502,4 (M-H)⁻; 504,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 5,03 min (pureza: 97,4 %).

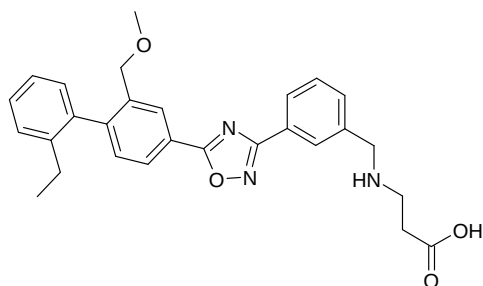
Ejemplo 17: sal clorhidrato de N-(3-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina.



5

Se preparó N-(3-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 9 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 479,4 (M+H)⁺; 477,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 2,74 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 18: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina

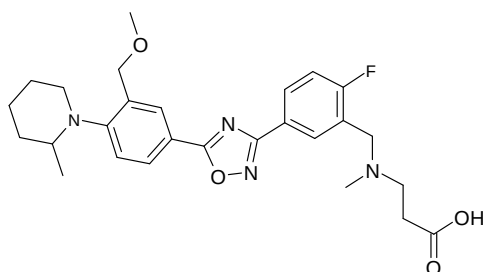


15

Se preparó N-(terc-butoxicarbonil)-N-(3-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 7 y del compuesto intermedio 22. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,24 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,21-8,15 (m, 2H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,24 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,14 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,74 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,48-2,19 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 470,4 (M-H)⁻; 472,4 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,26 min (pureza: 99,1 %).

20

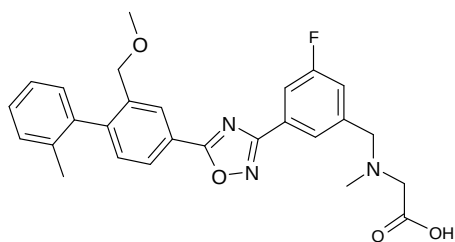
Ejemplo 19: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina



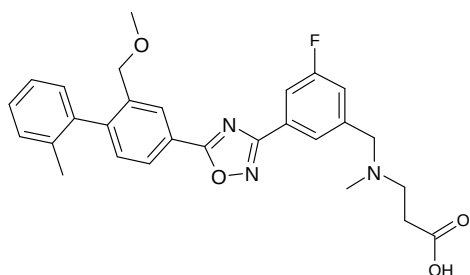
25

Se preparó N-(2-fluoro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 2 y del compuesto intermedio 23. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color rosa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,20 (s, 1H), 8,47 (dd, J=6,9; 2,2 Hz, 1H), 8,30-8,21 (m, 1H), 8,20 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J=8,4; 2,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J=9,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,63-4,48 (m, 4H), 3,23 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,86 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 1,92-1,57 (m, 4H), 1,44 (s, 2H), 0,86 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 553,6 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 2,55 min (pureza: 96,5 %).

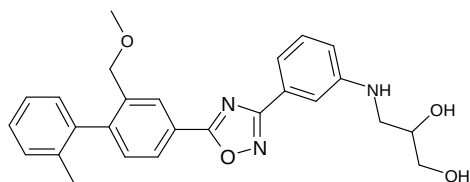
30

Ejemplo 20: sal clorhidrato de N-(3-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

- 5 Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 24. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,21-8,12 (m, 2H), 8,03-7,93 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,31-4,08 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 474,3 (M-H)⁻; 476,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,16 min (pureza: 99,5 %). [C₂₇H₂₆N₃O₄F - HCl] Corregido: C 63,34 %, H 5,32 %, N 8,21 %, Cl 6,92 %; Encontrado: C 62,95 %, H 5,24 %, N 8,23 %, Cl 6,67 %.

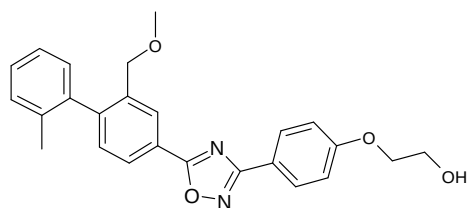
Ejemplo 21: sal clorhidrato de N-(3-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina

- 15 Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 25. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆/D₂O, 300 MHz) δ 8,32 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 7,99 (ddd, J=9,1; 2,4; 1,3 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,13 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,24-4,12 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CL/EM (método B): 488,3 (M-H)⁻; 490,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,21 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 22: 3-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]propano-1,2-diol

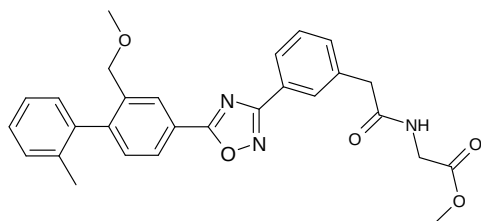
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 26. Se purificó mediante HPLC preparativa, obteniéndose el producto como un polvo de color marrón. CL/EM (método B): 444,4 (M-H)⁻; 446,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,71 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 23: 2-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)etanol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 27, obteniéndose el producto como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 417,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,43 min (pureza: 96,4 %).

5 Ejemplo 24: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]glicinato de metilo



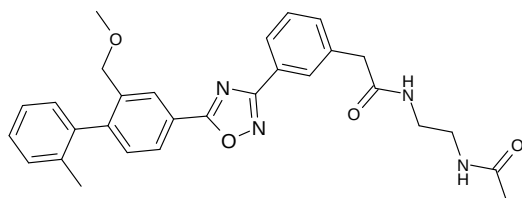
Etapas 1: ácido (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acético

Se preparó ácido {3-[amino(hidroxiimino)metil]fenil}acético siguiendo el procedimiento general 1, partiendo de ácido 3-cianofenilacético. Se aisló como un aceite incoloro (1,2 g; cuantitativo). Se utilizó sin purificación adicional en la síntesis del compuesto del título, siguiendo el procedimiento general 4, junto con el compuesto intermedio 3. Se aisló el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,5 g; cuantitativo). CL/EM (método B): 415,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]glicinato de metilo

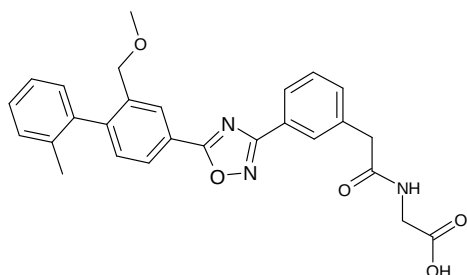
A una solución de ácido (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acético sin procesar (308 mg; 0,74 mmol) en DMF (6 ml) a 0 °C se añadió DIEA (267 µl; 1,5 mmol) y HATU (282 mg; 0,74 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de clorhidrato del éster metílico de glicina (93 mg; 0,74 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió Et₂O y la mezcla se lavó con agua. A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método B): 484,4 (M-H); 486,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,40 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 25: N-[2-(acetilamino)etil]-2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetamida



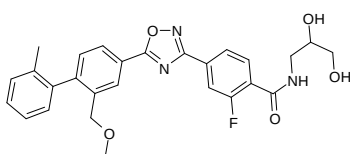
A una solución de ácido (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acético sin procesar (preparación descrita en la etapa 1 del ejemplo 24, 308 mg; 0,74 mmol) en DMF (6 ml) a 0 °C se añadió DIEA (267 µl; 1,5 mmol) y HATU (282 mg; 0,74 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de N-acetiltilendiamina (75 mg; 0,74 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió Et₂O y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido esponjoso de color blanco. CL/EM (método B): 499,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,89 min (pureza: 100,0 %).

Ejemplo 26: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]glicina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 9, partiendo del ejemplo 24. Se aisló como una espuma incolora. CL/EM (método B): 470,3 (M-H)⁻; 472,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,99 min (pureza: 89,0 %).

Ejemplo 27: N-(2,3-dihydroxipropil)-2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida



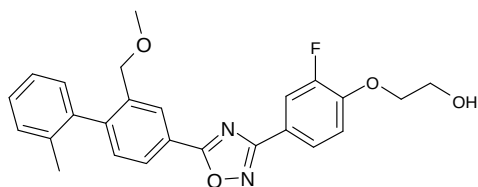
Etapas 1: ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

Se preparó 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general 7, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 35. A continuación, se hidrolizó siguiendo el procedimiento 9, obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) δ 13,64 (sa, 1H), 8,33 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=7,9; 1,4 Hz, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,96 (dd, J=11,1; 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,0 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 %).

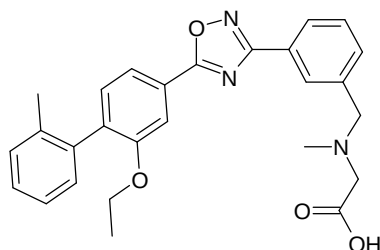
Etapas 2: N-(2,3-dihydroxipropil)-2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

Se disolvió ácido 2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico (75 mg; 0,18 mmol) en DMF anhidro (1 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (65 µl; 0,38 mmol) seguido de HATU (72 mg; 0,19 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 15 minutos. Se añadió 3-amino-1,2-propanodiol (17 mg; 0,19 mmol) y la reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa de HCl 1N y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón. CL/EM (método B): 492,2 (M+H)⁺; 490,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,82 min (pureza: 95,9 %).

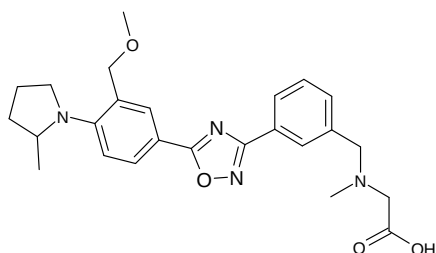
Ejemplo 28: 2-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenoxi)etanol



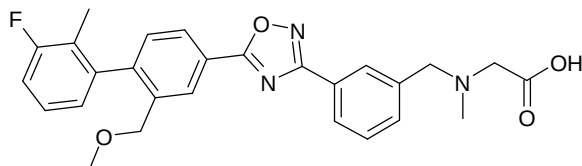
Se preparó 3-[4-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}eto)-3-fluorofenil]-5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 28. El compuesto se solubilizó en THF (5 ml) y se añadió una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (900 µl; 0,90 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a TA. La solución se concentró. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=8,0; 1,8 Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,46-7,26 (m, 5H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,99 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,25-4,14 (m, 4H), 3,79 (c, J=5,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 435,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,24 min (pureza: 100,0 %).

Ejemplo 30: sal clorhidrato de N-{3-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicina

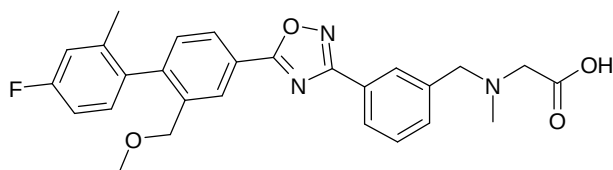
Se preparó N-{3-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 48 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,91-7,67 (m, 4H), 7,42 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 3H), 7,17 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,19 (c, J=6,9 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (t, J=6,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 456,2 (M-H)⁻; 458,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,16 min (pureza: 99,8 %). Análisis elemental: [C₂₇H₂₇N₃O₄·HCl·0,2H₂O] Corregido: C 65,17 %, H 5,75 %, N 8,44 %, Cl 7,12 %; Encontrado: C 65,24 %, H 5,55 %, N 8,38 %, Cl 7,10 %.

Ejemplo 34: N-(3-[5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicina

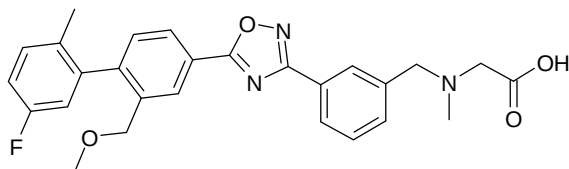
Se preparó N-(3-[5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 14 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,07 (m, 2H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,00 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,08 (d, J=5,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 449,2 (M-H)⁻; 451,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 2,97 min (pureza: 97,7 %).

Ejemplo 35: sal clorhidrato de N-(3-[5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicina

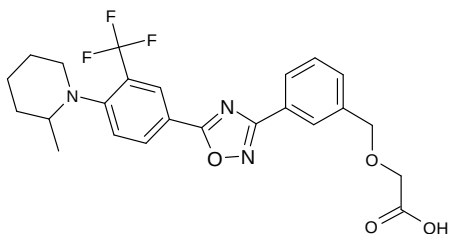
Se preparó N-(3-[5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 11, partiendo del compuesto intermedio 41 y de ácido 3-fluoro-2-metilfenilborónico (CombiBlocks BB-3475). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc), se hidrolizó el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), tR 4,1 min (pureza: 93,4 %). CL/EM (método B): 474,1 (M-H)⁻; 476,0 (M+H)⁺. Punto de fusión: 216-218 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (m, 2H), 8,21 (m, 2H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,23 (m, 2H), 7,03 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,24 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,95 (d, J=2,1 Hz, 3H).

Ejemplo 36: sal clorhidrato de N-(3-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

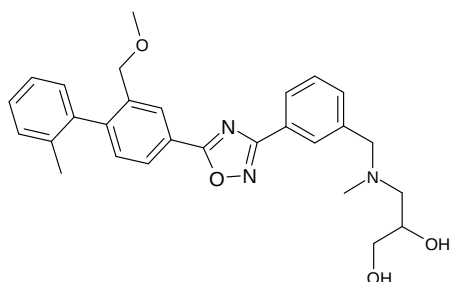
Se preparó N-(3-{5-[4'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 11, partiendo del compuesto intermedio 41 y de ácido 4-fluoro-2-metilbencenoborónico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc), se hidrolizó el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), tR 3,9 min (pureza: 98,4 %). CL/EM (método B): 474,2 (M-H)⁻; 476,0 (M+H)⁺. Punto de fusión: 214-216 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (m, 2H), 8,22 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=8,0; 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,26-7,10 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,23 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 37: sal clorhidrato de N-(3-{5-[5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

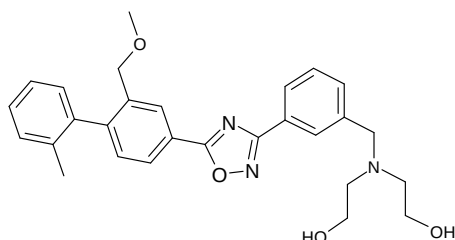
Se preparó N-(3-{5-[5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 11, partiendo del compuesto intermedio 41 y de ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc), se hidrolizó el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), tR 4 min (pureza: 96,1 %). CL/EM (método B): 474,1 (M-H)⁻; 476,0 (M+H)⁺. Punto de fusión: 177-183 °C. Análisis elemental: [C₂₇H₂₆N₃O₄F-HCl-0,9 H₂O] Corregido: C 61,40 %; H 5,50 %; N 7,96 %; Encontrado: C 61,39 %, H 5,13 %, N 8,03 %. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,3; 6,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (dd, J=9,3, 2,7 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,26 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 38: sal clorhidrato del ácido [(3-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acético

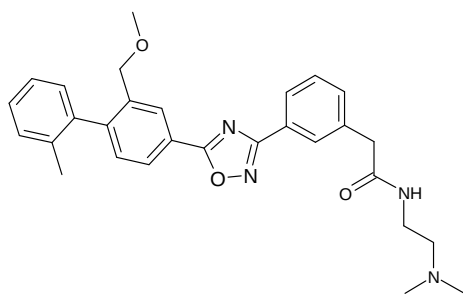
Se preparó [(3-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 17. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un aceite de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,73 (sa, 1H), 8,45 (dd, J=8,3; 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,68-1,23 (m, 4H), 0,79 (d, J=6,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 474,1 (M-H)⁻; 476,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,89 min (pureza: 96,2 %).

Ejemplo 39: 3-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)(metil)amino]propano-1,2-diol

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 29. Se aisló como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 474,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,36 min (pureza: 98,0 %).

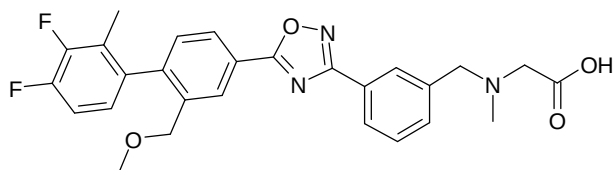
Ejemplo 40: 2,2'-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)imino]dietanol

- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 30. Se aisló como un sólido de color marrón. CL/EM (método B): 474,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,37 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 41: N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetamida

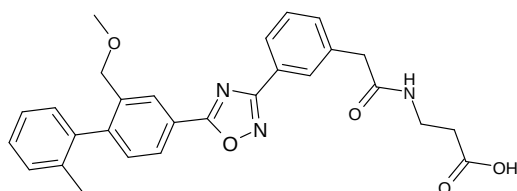
- 15 A una solución de ácido (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acético (preparación descrita en la etapa 1 del ejemplo 24, 100 mg; 0,24 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió DIEA (126 µl; 0,72 mmol) y HATU (92 mg; 0,24 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de 2-dimetilaminoetilamina (21 mg; 0,24 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió Et₂O y la mezcla se lavó con agua.
- 20 A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. CL/EM (método B): 485,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,59 min (pureza: 91,3 %).

Ejemplo 42: sal clorhidrato de N-(3-{5-[3',4'-difluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



Se preparó N-[(3-{5-[3',4'-difluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 11, partiendo del compuesto intermedio 41 y de éster de pinacol del ácido 3,4-difluoro-2-metilfenilborónico (Frontier D1970). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc), se hidrolizó el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de una mezcla de ACN y agua, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), tR 4,1 min (pureza: 98,3 %). CL/EM (método B): 492,1 (M-H)⁻, 494,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,24 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,99 (d, J=2,4 Hz, 3H).

Ejemplo 43: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-beta-alanina



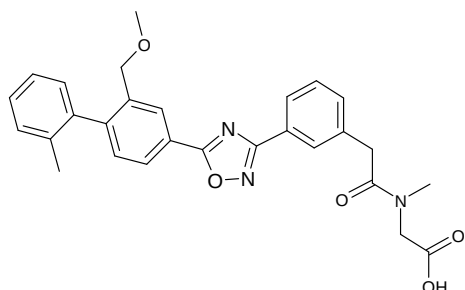
Etapla 1: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-beta-alaninato de etilo

A una solución de ácido (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acético (preparación descrita en la etapa 1 del ejemplo 24, 209 mg; 0,48 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió DIEA (252 µl; 1,5 mmol) y HATU (183 mg; 0,48 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de clorhidrato del éster etílico de beta-alanina (82 mg; 0,53 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua. A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg; 40 %). CL/EM (método B): 514,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,73 min (pureza: 99,5 %).

Etapla 2: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-beta-alanina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 9, partiendo de N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-beta-alaninato de etilo obteniéndose 54 mg (57 %) como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 484,2 (M-H)⁻; 486,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,09 min (pureza: 97,4 %).

Ejemplo 44: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-N-metilglicina



Paso 1: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-N-metilglicinato de metilo

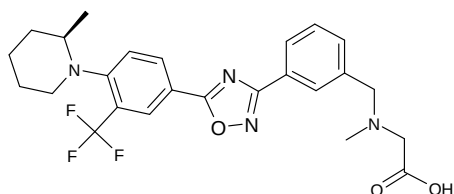
A una solución de ácido (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acético (preparación descrita en la etapa 1 del ejemplo 24, 209 mg; 0,48 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió DIEA (252 µl; 1,5 mmol) y HATU (183 mg; 0,48 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de clorhidrato del éster metílico de sarcosina (74 mg; 0,53 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió EtOAc y la mezcla

se lavó con agua. A continuación, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título. CL/EM (método B): 500,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC (método A), tR 5,73 min (pureza: 98,9 %).

Etapas 2: N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-N-metilglicina

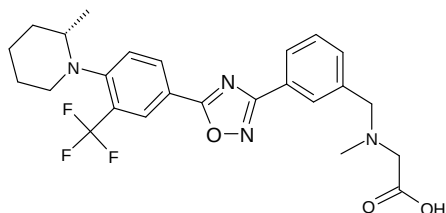
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 9, partiendo de N-[(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)acetil]-N-metilglicinato de metilo obteniéndose 35 mg (72 %) como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 484,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁻; 486,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC (método A), tR 5,26 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 45: sal clorhidrato de N-metil-N-(3-{5-[4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina



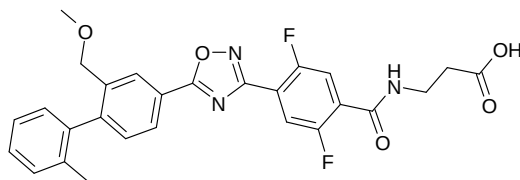
- 10 Se preparó N-metil-N-[(3-{5-[4-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 10 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 487,3 ($\text{M}-\text{H}$)⁻; 489,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC (método A), tR 5,09 min (pureza: 99,8 %).

- 15 **Ejemplo 46: sal clorhidrato de N-metil-N-(3-{5-[4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina**



- 20 Se preparó N-metil-N-[(3-{5-[4-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 11 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 487,3 ($\text{M}-\text{H}$)⁻; 489,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC (método A), tR 5,10 min (pureza: 100,0 %).

Ejemplo 47: N-(2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alanina



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

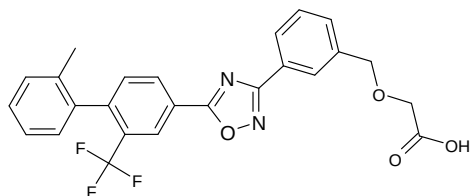
- 25 Se añadió cloruro de oxalilo (190 mg; 1,50 mmol) a una suspensión del compuesto intermedio 3 (143 mg; 0,50 mmol) y DMF (cantidad catalítica) en DCM anhidro (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. Tras la evaporación hasta sequedad, el residuo se recogió en THF anhidro (2 ml) y se añadió a una solución del compuesto intermedio 42 (108 mg; 0,50 mmol) y DIEA (193 mg; 1,50 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 30 minutos con radiación de 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 (sílice, cHex/EtOAc), obteniéndose el producto del título como un sólido blanquecino. CL/EM (método B): 451,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC (método A), tR 6,0 min (pureza: 89,6 %).
- 30

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

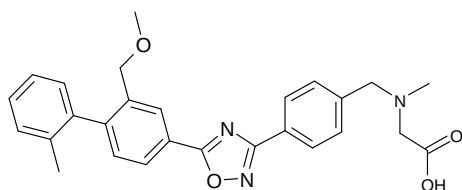
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general 9, partiendo de 2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)benzoato de metilo. Se aisló como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,92 (sa, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,17 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=5,3; 10,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=5,8; 10,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40-7,11 (m, 4H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,8 Hz, 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 %).

Etapla 3: N-(2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alanina

Se preparó N-(2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoil)-beta-alaninato de metilo siguiendo el procedimiento general 14, partiendo de ácido 2,5-difluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico y éster metílico de beta-alanina. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 9 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,32 (sa, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,18 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 508,0 (M+H)⁺; 506,1 (M-H)⁻. HPLC (método B), tR 4,83 min (pureza: 98 %).

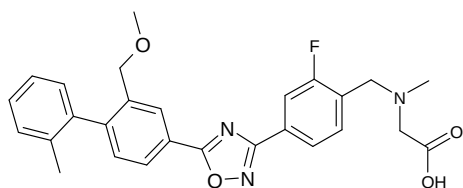
Ejemplo 48: ácido [(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acético

Se preparó [(3-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)oxi]acetato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 5 y del compuesto intermedio 17. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,78 (sa, 1H), 8,55 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=7,8; 1,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,66 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,18 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 467,1 (M-H)⁻; 468,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,24 min (pureza 100,0 %).

Ejemplo 51: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

Se preparó N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,24-8,15 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,26-4,14 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 456,1 (M-H)⁻; 458,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,01 min (pureza: 99,5 %).

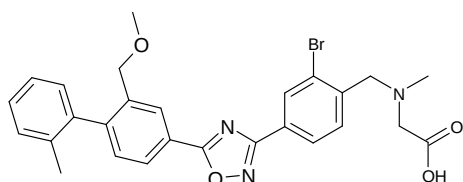
Ejemplo 52: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=7,9; 1,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=10,2; 1,3 Hz, 1H), 7,91 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,26-4,11 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 474,2 (M-H)⁻; 476,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,06 min (pureza: 99,6 %).

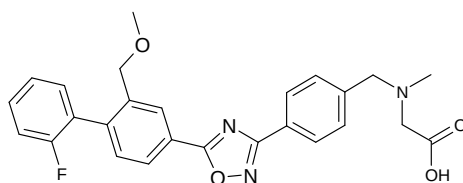
10 **Ejemplo 53: sal clorhidrato de N-(2-bromo-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



Se preparó N-(2-bromo-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 33. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,36 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=7,9; 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,9; 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,47 (sa, 2H), 4,26-4,15 (m, 2H), 4,05 (sa, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 534,0; 536,0 (M-H)⁻; 535,9; 537,9 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 4,22 min (pureza: 98,2 %).

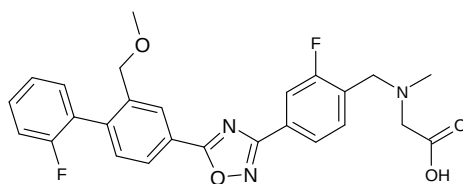
20 **Ejemplo 54: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



Se preparó N-(4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 12 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

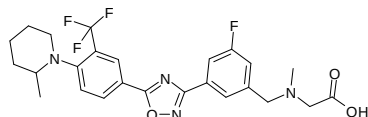
- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,25-8,18 (m, 3H), 7,79 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CL/EM (método B): 460,1 (M-H)⁻; 462,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), t_R 3,77 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 55: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



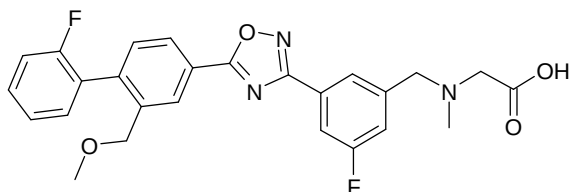
Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 12 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,36 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=8,0; 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=10,3; 1,3 Hz, 1H), 7,91 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CL/EM (método B): 478,1 (M-H)⁻; 480,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,83 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 56: sal clorhidrato de N-(3-fluoro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina.



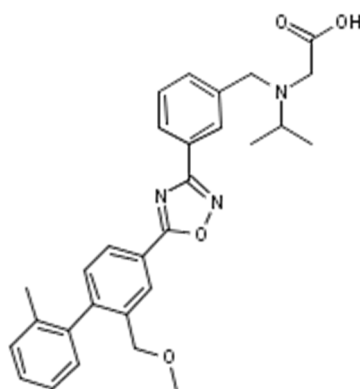
Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 24. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,45 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,70-1,25 (m, 4H), 0,79 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 507,2 (M+H)⁺; 505,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,79 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 57: sal clorhidrato de N-(3-fluoro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 12 y del compuesto intermedio 24. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc), se hidrolizó el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco (873 mg; 70 % en 2 etapas). HPLC (método A), tR 3,9 min (pureza: 100 %). CL/EM (método B): 478,1 (M-H)⁻; 480 (M+H)⁺. Análisis elemental: [C₂₆H₂₃N₃O₄F₂·HCl] Corregido: C 60,53 %, H 4,69 %, N 8,14 %, Cl 6,87 %; Encontrado: C 60,32 %, H 4,57 %, N 7,93 %, Cl 6,86 %. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,36 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,99 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

Ejemplo 58: sal clorhidrato de N-isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina



Etapas 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 general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 70 y se aisló como un aceite de color amarillo. HPLC (método A), tR 5,16 min (pureza: 97,0 %).

Etapas 2: N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)propan-2-amina

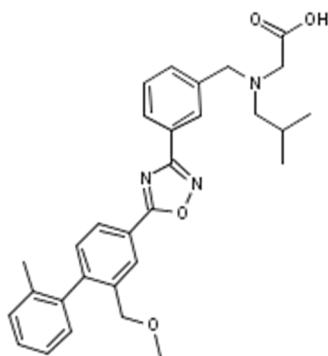
- 5 Se disolvió (3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)metanol (100 mg; 0,26 mmol) en DCM (2 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (0,090 ml; 0,52 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (22 µl; 0,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos y, a continuación a TA durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución de isopropilamina (223 µl; 2,60 mmol) en ACN (2 ml) y se agitó a TA durante 15 horas. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Tras la concentración al vacío, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc que contenía 1 % de TEA) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR 4,25 min (pureza: 97,1 %).

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

- 15 Se disolvió N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)propan-2-amina (64 mg; 0,15 mmol) en ACN (2 ml). Se añadieron K₂CO₃ (83 mg; 0,60 mmol) y bromoacetato de terc-butilo (48 µl; 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Tras la concentración al vacío, el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (58 mg; 72 %). HPLC (método A), tR 5,54 min (pureza: 97,7 %).

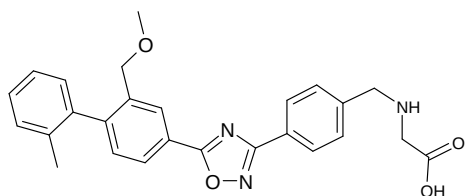
Etapas 4: sal clorhidrato de N-isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina

- 20 Se disolvió N-isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo (58 mg; 0,11 mmol) se disolvió en una solución de HCl 4 N en dioxano (1,34 ml; 5,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 36 horas y, a continuación, se concentró al vacío. El producto sin procesar se resuspendió en ACN y el precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco.
- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,60 (sa, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,23-8,15 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,46 (s, 2H); 4,23 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,18-3,85 (m, 2H), 3,81-3,58 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,34 (d, J=6,4 Hz, 6H). CL/EM (método B): 484,3 (M-H)⁻; 486,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,67 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 59: sal clorhidrato de N-isobutil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina

- 35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en las etapas 1 a 4 del ejemplo 58, pero utilizando isobutilamina en la etapa 2. Se aisló como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,34 (m, 2H), 8,23-8,15 (m, 2H), 7,85-7,64 (m, 2H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,46 (s, 2H); 4,23 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,09-3,81 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,07-2,80 (m, 1H), 2,22-1,93 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 0,96 (d, J=6,4 Hz, 6H). CL/EM (método B): 498,3 (M-H)⁻; 500,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,91 min (pureza: 97,0 %).

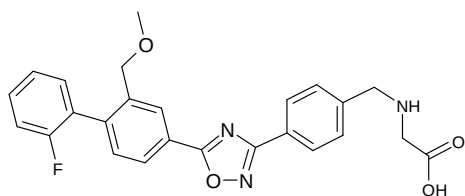
Ejemplo 60: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina



Se preparó N-(terc-butoxycarbonil)-N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 36. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

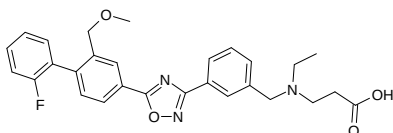
- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,21-8,15 (m, 3H), 7,77 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 442,1 (M-H)⁻; 444,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,96 min (pureza: 99,7 %).

Ejemplo 61: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina



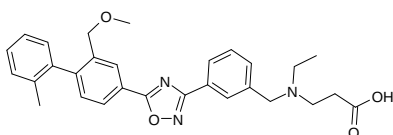
- 10 Se preparó N-(terc-butoxycarbonil)-N-(4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 12 y del compuesto intermedio 36. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,36 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,22-8,17 (m, 3H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,28 (s, 3H). CL/EM (método B): 446,0 (M-H)⁻; 448,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,74 min (pureza: 98,4 %).
- 15

Ejemplo 62: sal clorhidrato de N-etil-N-(3-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina



- 20 Se preparó N-etil-N-(3-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 12 y del compuesto intermedio 37. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,73 (sa, 1H), 10,22 (sa, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,21 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 4,51 (sa, 2H), 4,37 (sa, 2H), 3,40-3,25 (m, 7H), 3,14 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 490,2 (M+H)⁺; 488,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,91 min (pureza: 99,2 %).

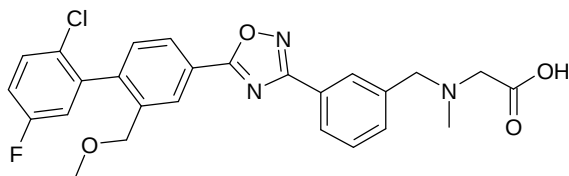
- 25 **Ejemplo 63: sal clorhidrato de N-etil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina**



- 30 Se preparó N-etil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 21. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,75 (sa, 1H), 10,20 (sa, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,50 (sa, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,39-3,23 (m, 7H), 3,14 (m, 2H),

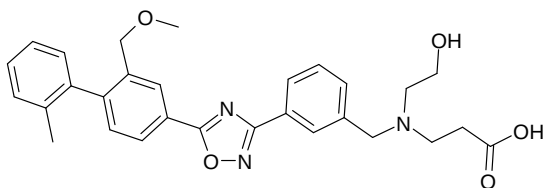
2,82 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 486,2 (M+H)⁺; 484,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,15 min (pureza: 99,3 %).

Ejemplo 65: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2'-cloro-5'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



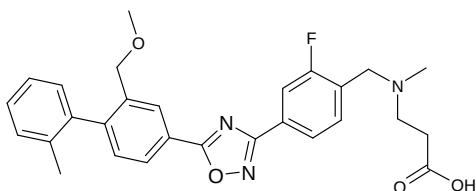
Se preparó N-(3-{5-[2'-cloro-5'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 11, partiendo del compuesto intermedio 41 y de ácido 2-cloro-5-fluorofenilborónico (Combiblocks BB-2251). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc), se desprotegió el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), tR 4 min (pureza: 97,1 %). CL/EM (método B): 494,1 (M-H)⁻; 495,9 (M+H)⁺. Análisis elemental: [C₂₆H₂₃N₃O₄ClF-HCl-0,25H₂O] Corregido: C 58,16 %, H 4,60 %, N 7,83 %, Cl 13,21 %; Encontrado: C 58,18 %, H 4,61 %, N 7,77 %, Cl 13,23 %. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,81 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,32 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 66: sal clorhidrato de N-(2-hidroxietil)-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina

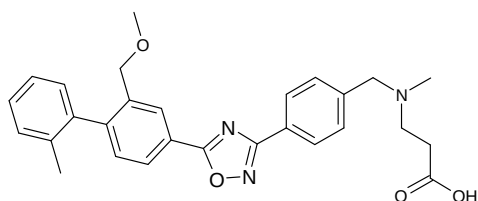


Se preparó N-(2-hidroxietil)-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 38. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 502,2 (M+H)⁺; 500,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,69 min (pureza: 93,9 %).

Ejemplo 73: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina

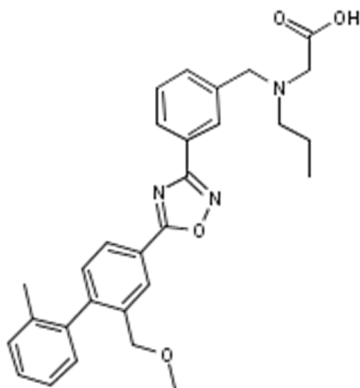


Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 39. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J=8,1; 1,4 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,36 (sa, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,90 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método A): 488,1 (M-H)⁻; 490,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,09 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 74: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alanina

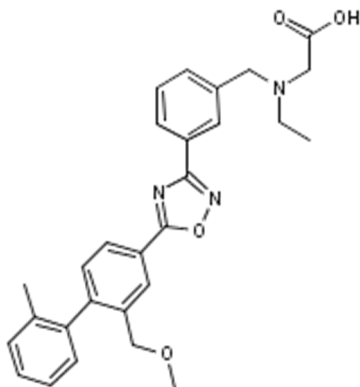
- 5 Se preparó N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metil-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 40. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 3H), 7,84 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,47-7,27 (m, 4H), 7,15 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,41-3,23 (m, 5H), 2,88 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método A): 470,2 (M-H)⁻; 472,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,03 min (pureza: 99,1 %).

10 **Ejemplo 77: sal clorhidrato de N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-propilglicina**



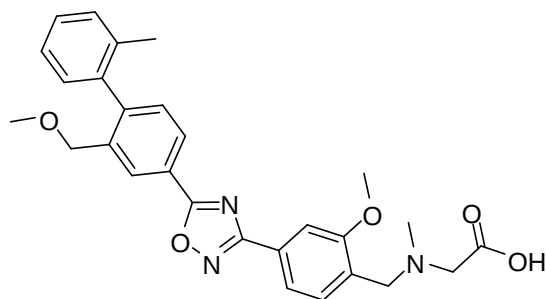
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en las etapas 1 a 4 del ejemplo 58, pero utilizando propilamina en la etapa 2. Se aisló como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,18 (sa, 1H), 8,32 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=1,9; 7,9 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,06-7,97 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,12-7,18 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,88 (sa, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,58 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 0,84 (t, J=6,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 484,3 (M-H)⁻; 486,3 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,75 min (97,9 %).

20 **Ejemplo 78: sal clorhidrato de N-etil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en las etapas 1 a 4 del ejemplo 58, pero utilizando etilamina en la etapa 2. Se aisló como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,23 (sa, 1H), 8,40-8,32 (m, 2H), 8,25-8,14 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,41-7,25 (m, 3H), 7,22-7,10 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,23 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,06 (sa, 2H), 3,29-3,17 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 470,2 (M-H)⁻; 472,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,57 min (97,1 %).

Ejemplo 79: sal clorhidrato del ácido 2-((2-metoxi-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético



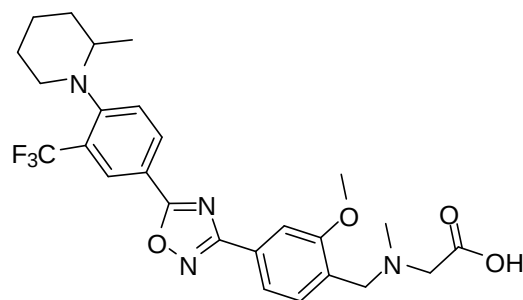
Etapla 1: 2-((2-metoxi-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento 7 partiendo del compuesto intermedio 44 y del compuesto intermedio 3. Se aisló como una goma incolora. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,43 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J=7,9; 1,9 Hz), 7,80 (1H, dd, J=7,7; 1,5 Hz), 7,68 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,55 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,35-7,24 (4H, m), 7,13 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,23 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,81 (2H, s), 3,33 (3H, s), 3,24 (2H, s), 2,44 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,49 (9H, s).

Etapla 2: sal clorhidrato del ácido 2-((2-metoxi-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético

A 2-((2-metoxi-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo (52 mg; 0,09 mmol) se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (3 ml) y la mezcla se calentó en un tubo a 70 °C durante 3 horas. A continuación, el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (36 mg; 78 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,28 (1H, s), 8,16 (1H, dd, J=7,9; 1,9 Hz), 7,72 (1H, dd, J=7,8; 1,5 Hz), 7,65-7,58 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,33 (2H, d, J=4,4 Hz), 7,30-7,25 (1H, m), 7,11 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,20-4,11 (2H, m), 3,97 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,25-3,20 (5H, m), 2,48 (3H, s), 2,00 (3H, s). CL/EM (método B): 488 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,15 min (pureza: 97,2 %).

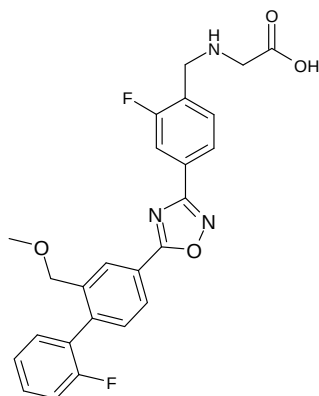
Ejemplo 80: sal clorhidrato del ácido 2-((2-metoxi-4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en las etapas 1 y 2 del ejemplo 79, pero partiendo del compuesto intermedio 4 para obtener el compuesto del título como un sólido de color beis (41 mg; 73 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,41 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,35 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,64-7,54 (2H, m), 3,95-3,90 (5H, m), 3,25 (2H, s), 3,20-3,10 (1H, m), 2,92 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,59 (1H, t, J=10,0 Hz),

2,42 (3H, s), 1,81-1,70 (2H, m), 1,65-1,51 (2H, m), 1,50-1,39 (1H, m), 1,39-1,20 (1H, m), 0,75 (3H, d, J=6,0 Hz). CL/EM (método B): 519,0 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 3,67 min (pureza: 97,9 %).

Ejemplo 82: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina

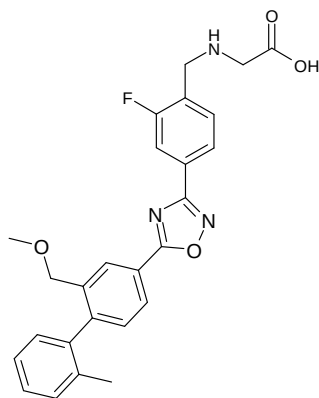


5

Se preparó N-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 12 y del compuesto intermedio 45. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=8,2; 1,7 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=8,0; 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=10,2; 1,3 Hz, 1H), 7,88 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,27 (s, 3H). CL/EM (método B): 464,1 (M-H)⁻; 466,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,26 min (pureza: 100,0 %).

10

Ejemplo 83: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicina

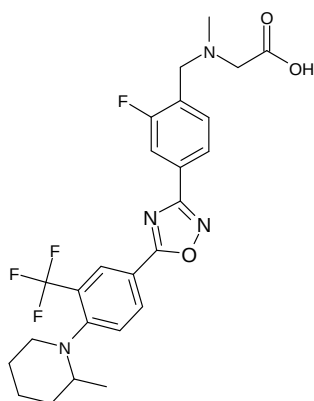


15

Se preparó N-(terc-butoxicarbonil)-N-(2-fluoro-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)glicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 45. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,90 (sa, 2H), 8,33 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=7,8; 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=7,9; 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=10,2, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 460,2 (M-H)⁻; 462,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,49 min (pureza: 99,9 %).

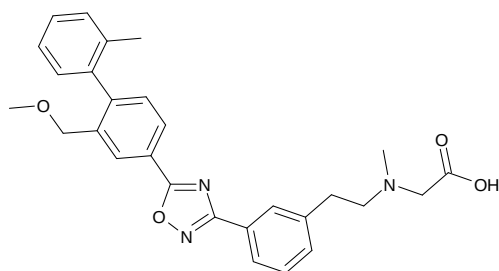
20

Ejemplo 85: sal diclorhidrato de N-(2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4 partiendo del compuesto intermedio 4 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,46 (dd, J=8,4; 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=7,9; 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=10,2; 1,4 Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,68-1,27 (m, 4H), 0,79 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 505,2 (M-H)⁻; 507,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,24 min (pureza: 100,0 %).

Ejemplo 86: ácido [(2-{3-[5-(2-metoximetil-2'-metil-bifenil-4-il)]-1,2,4}oxadiazol-3-il)-fenil]-etil)-metil-amino]-acético



Etapas 1: 2-(3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)etanol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 68. Se aisló como un aceite incoloro (2,2 g; 98 %). CL/EM (método B): 401,2 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 5,70 min (pureza: 91,8 %).

Etapas 2: metanosulfonato de 2-(3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)etanol

A una solución de 2-(3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)etanol (0,2 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió DIEA (71 µl; 0,4 mmol) y cloruro de mesilo (17 µl; 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se dejó atemperar hasta TA y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. En la siguiente etapa se usó todo el residuo sin procesar sin purificación adicional.

Etapas 3: N-[2-(3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo

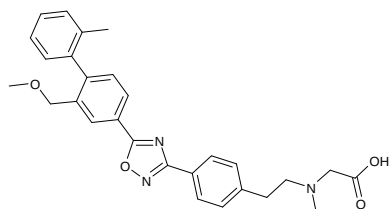
A una solución de metanosulfonato de 2-(3-[5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)etanol (0,2 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió carbonato de potasio (165 mg; 1,2 mmol) y sal clorhidrato de N-metilglicinato de terc-butilo (0,60 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 72 horas, se diluyó con DCM (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 20 ml), las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (86 mg, 72 %).

Etapas 4: ácido [(2-{3-[5-(2-metoximetil-2'-metil-bifenil-4-il)]-1,2,4}oxadiazol-3-il)-fenil]-etil)-metil-amino]-acético

A N-[2-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)etil]-N-metilglicinato de terc-butilo (86 mg; 0,15 mmol) se añadió una solución de HCl 4N en dioxano y la mezcla se calentó en un tubo a 70 °C durante 3 horas. A continuación se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. CL/EM (método A): 472 (M+H)⁺; 470 (M-H)⁻. HPLC (método K), tR 18,0 min (pureza: 92,2 %).

5

Ejemplo 87: ácido [(2-{4-[5-(2-metoximetil-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-metil-amino]-acético



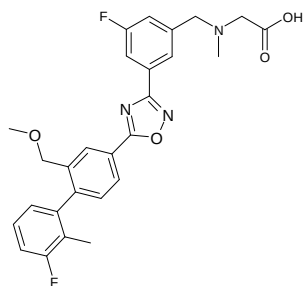
Etapas 1: 2-(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 113, pero partiendo del compuesto intermedio 69 y el compuesto intermedio 3 para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (1H, s), 8,20-8,10 (3H, m), 7,38 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,35-7,24 (4 H, m), 7,12 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,13 (2H, s), 3,90 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,33 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,10 (3H, s). CL/EM (método A): 401 (M+H)⁺. HPLC (método H), tR 21,0 min (pureza: 93,4 %).

15 *Etapas 2: ácido [(2-{4-[5-(2-metoximetil-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-metil-amino]-acético*

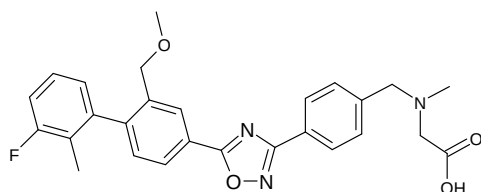
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para las etapas 2 a 4 del ejemplo 86, pero partiendo de 2-(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etanol y clorhidrato de N-metilglicinato de terc-butilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método B): 470,0 (M-H)⁻; 472,0 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,22 min (pureza: 96,8 %).

20 **Ejemplo 88: sal clorhidrato de N-(3-fluoro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



25 Se preparó N-(3-fluoro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 24. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,98 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H), 7,03 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,95 (d, J=2,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 492,1 (M-H)⁻; 494,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,19 min (pureza: 100,0 %).

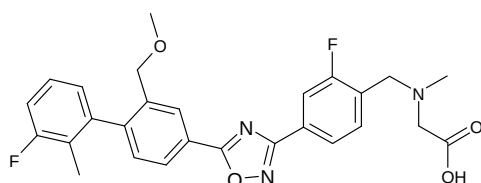
30 **Ejemplo 90: sal clorhidrato de N-(4-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina**



Se preparó N-(4-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,25-8,18 (m, 3H), 7,78 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H), 7,03 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,95 (d, J=2,1 Hz, 3H). CL/EM (método B): 474,1 (M-H)⁻; 476,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,06 min (pureza: 100,0 %).

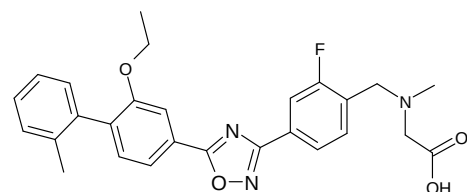
Ejemplo 91: sal clorhidrato de N-(2-fluoro-4-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



Se preparó N-(2-fluoro-4-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 1 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J=8,0, 1,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=8,0; 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=10,3; 1,5 Hz, 1H), 7,90 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H), 7,03 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,28-4,09 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,95 (d, J=2,2 Hz, 3H). CL/EM (método B): 492,1 (M-H)⁻; 494,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,12 min (pureza: 100,0 %).

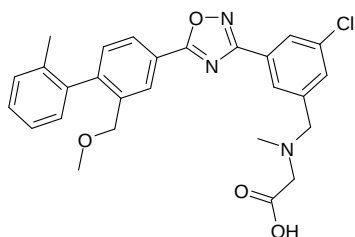
Ejemplo 92: sal clorhidrato de N-{4-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobencil)-N-metilglicina



Se preparó N-{4-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 4, partiendo del compuesto intermedio 48 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco.

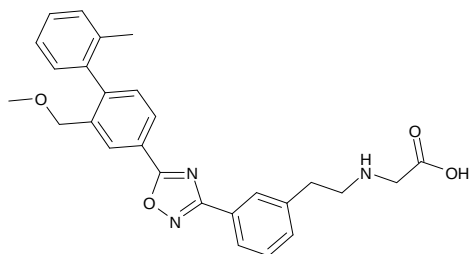
25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,07 (dd, J=7,8; 1,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=10,2; 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=7,7; 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,19 (c, J=7,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,24 (t, J=6,9 Hz, 3H). CL/EM (método B): 474,2 (M-H)⁻; 476,0 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,25 min (pureza: 99,6 %).

Ejemplo 93: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



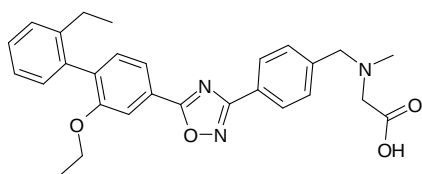
- 5 Se preparó N-(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 43. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,34 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CL/EM (método B): 492,0 (M+H)⁺; 490,1 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,31 min (pureza: 99 %).

Ejemplo 94: ácido (2-{3-[5-(2-metoximetil-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-etilamino)-acético



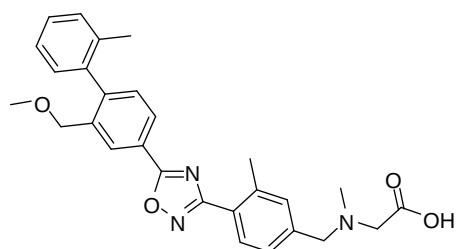
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 86, pero usando glicinato de terc-butilo en la etapa 3 para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. CL/EM (método B): 458 (M+H)⁺. HPLC (método G), tR 3,12 min (pureza: 90,5 %).

Ejemplo 99: sal clorhidrato de N-{4-[5-(2-etoxi-2'-etilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicina



- 15 Se preparó N-{4-[5-(2-etoxi-2'-etilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 49 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (225 mg; 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,21 (m, 2H), 7,86 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,41 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,37-7,21 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 1,22 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,02 (t, J=7,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): 472,2 (M+H)⁺; 470,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,87 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 102: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbencil)(metil)amino)acético



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

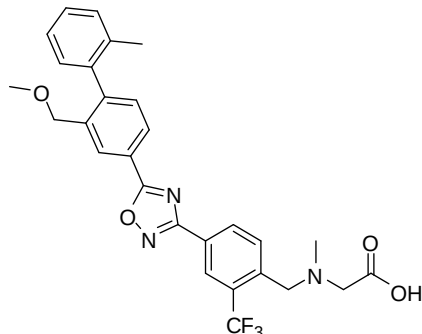
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 113, pero utilizando el compuesto intermedio 73 y el compuesto intermedio 3. Se aisló como una goma incolora. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,43 (1H, s), 8,21-8,11 (2H, m), 7,38-7,22 (6H, m), 7,14 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,77 (2H, s), 4,25-4,17 (2H, m), 3,32 (3H, s), 2,72 (3H, s), 2,11-2,02 (3H, m). CL/EM (método A): 401 (M+H)⁺. HPLC (método G), t_R 4,25 min (pureza: 95,9 %).

Etapla 2: 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbenzaldehído

Se disolvió (4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilfenil)metanol (401 mg; 1,0 mmol) en dioxano (10 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1,0 g; 11,6 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante toda la noche y, a continuación, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de petróleo y éter dietílico para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (361 mg; 90 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,10 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,33 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=7,8; 1,9 Hz), 7,87 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,38-7,24 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,24-4,21 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,09 (3H, s).

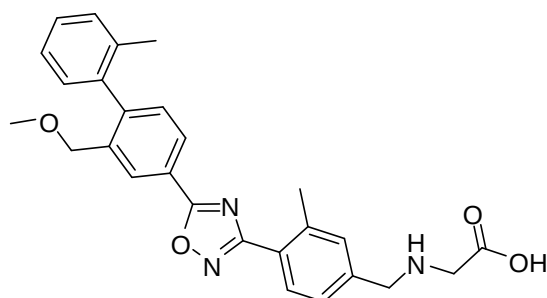
Etapla 3: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbencil)(metil)amino)acético

Se añadió cianoborohidruro sódico (29,7 mg; 0,47 mmol) a una solución de 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbenzaldehído (185 mg; 0,43 mmol) y ácido 2-(metilamino)acético (65 mg; 0,87 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml), DCM (3 ml) y ácido acético (75 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y, a continuación, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como una goma de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,37-8,32 (1H, m), 8,20 (1H, dd, J=7,8; 1,9 Hz), 8,06 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,47-7,37 (5H, m), 7,38-7,29 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=7,3 Hz), 4,23 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,28 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,67 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,07 (3H, s). CL/EM (método A): 472 (M+H)⁺. HPLC (método F), t_R 3,19 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 105: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acético

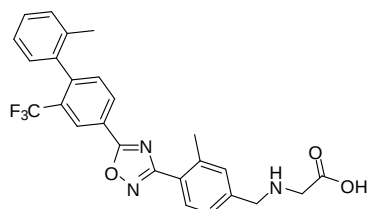
A una solución del compuesto intermedio 74 (0,112 g; 0,31 mmol) y del compuesto intermedio 3 (0,067 mg; 0,26 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió EDC (0,069 g; 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150 °C en el microondas durante 30 minutos. La reacción se repitió y combinó para su desarrollo. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía SCX. El material se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un aceite de color naranja. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,98 (1H, sa), 8,50 (1H, s), 8,43-8,34 (2H, m), 8,14 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,34-7,21 (4H, m), 7,12 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,26-4,18 (4H, m), 3,56 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,07 (3H, s). CL/EM (método A): 526 (M+H)⁺. HPLC (método F), t_R 3,74 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 106: ácido 2-(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-metilbencilamino)acético



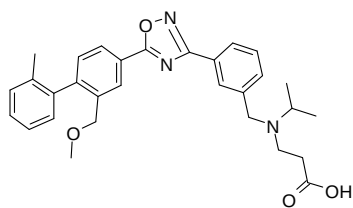
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 102, pero utilizando ácido aminoacético en la etapa 3. Se aisló como un sólido de color blanco (16 mg; 5 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,35 (1H, s), 8,22-8,17 (1H, m), 8,11 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,57-7,48 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,41-7,36 (2H, m), 7,38-7,30 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,23 (2H, m), 4,09 (2H, s), 3,44 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,07 (3H, s). CL/EM (método A): 458 (M+H)⁺. HPLC (método F), t_R 3,05 min (pureza: 99,1 %).

Ejemplo 107: ácido 2-(3-metil-4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)aminoacético



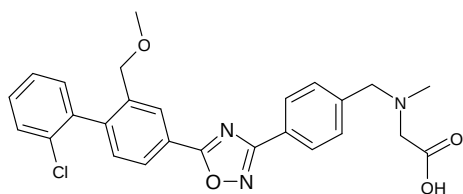
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 102, pero usando el compuesto intermedio 5 en la etapa 1 y ácido aminoacético en la etapa 3 para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (13 mg; 7 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,60-8,55 (1H, m), 8,57-8,50 (1H, m), 8,10 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,53-7,46 (2H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 7,35-7,29 (1H, m), 7,21 (1H, d, J=7,5 Hz), 3,99 (2H, s), 3,21 (2H, s), 2,73-2,65 (3H, m), 2,06 (3H, s). CL/EM (método A): 482 (M+H)⁺. HPLC (método H), t_R 16,24 min (pureza: 94,1 %).

Ejemplo 108: sal clorhidrato de N-isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alanina



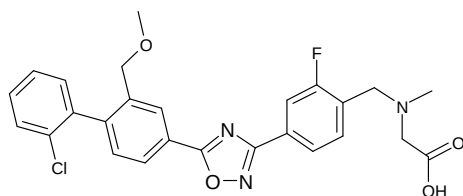
20 Se preparó N-isopropil-N-(3-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-beta-alaninato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3 partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 59. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (104 mg; 17 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12,70 (sa, 1H), 9,84 (sa, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,25-8,15 (m, 2H), 7,90 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,47 (sa, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,35 (m, 6H). CL/EM (método B): 500,1 (M+H)⁺; 498,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), t_R 4,21 min (pureza: 98,6 %).

Ejemplo 118: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



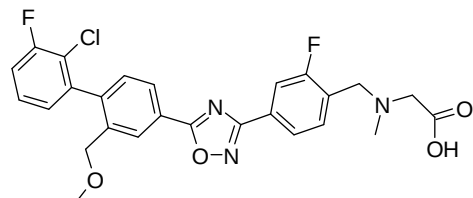
- 5 Se preparó N-(4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 13 y del compuesto intermedio 31. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 476,2 (M-H)⁻; 478,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 3,95 min (pureza: 99,5 %). Punto de fusión: 194-200 °C.

Ejemplo 119: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicina



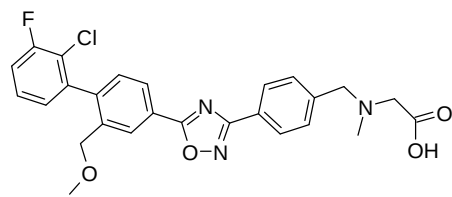
- 10 Se preparó N-(4-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 13 y del compuesto intermedio 32. Se desprotegió siguiendo el procedimiento general 8, obteniéndose el compuesto del título como un polvo de color blanco. CL/EM (método B): 494,2 (M-H)⁻; 496,1 (M+H)⁺. HPLC (método A), tR 4,01 min (pureza: 98,0 %). Punto de fusión: 181-188 °C.

Ejemplo 121: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2'-cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicina



- 20 Se preparó N-(4-{5-[2'-cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 62 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,36 (sa, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 4,48 (sa, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,12 (sa, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). CL/EM (método B): 514,1 (M+H)⁺; 512,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,90 min (pureza: 100 %).

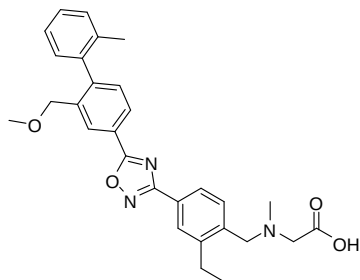
Ejemplo 122: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2'-cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



Se preparó N-(4-{5-[2'-cloro-3'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 62 y del compuesto intermedio 31.

Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco (326 mg; 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,35 (sa, 1H), 8,22 (m, 3H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 4,48 (sa, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,11 (sa, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). CL/EM (método B): 496,1 (M+H)⁺; 494,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 3,96 min (pureza: 100 %).

5 Ejemplo 124: ácido 2-((2-etil-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético



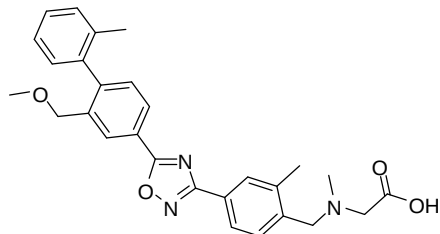
Etapas 1: N-(2-etil-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N-metilglicinato de terc-butilo

- 10 A una solución del compuesto intermedio 67 (0,385 g; 1,20 mmol) y del compuesto intermedio 3 (0,308 g; 1,20 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió EDC (0,231 g; 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, iso-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,43 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,20-8,17 (1H, m), 8,03 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,99-7,97 (1H, m), 7,53-7,51 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,34-7,25 (4H, m), 7,14 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,23 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,33 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,85 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,41 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,30 (3H, t, J=7,2 Hz).

Etapas 2: ácido 2-((2-etil-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético

- 20 A N-(2-etil-4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}fenil)-N-metilglicinato de terc-butilo (0,210 g; 0,39 mmol) se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con EtOAc caliente para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,142 g; 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,34 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,20-8,17 (1H, m), 8,06-8,03 (2H, m), 7,78 (1H, d, J=8 Hz), 7,45 (1H, d, J=8 Hz), 7,39-7,28 (3H, m), 7,16 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,45 (2H, sa), 4,25-4,14 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,95-2,89 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,82 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,24 (3H, t, J=7,2 Hz). CL/EM (método A): 486 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,31 min (pureza: 95,9 %).

Ejemplo 125: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)acético



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

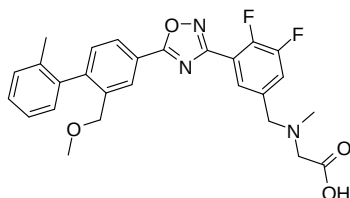
- 30 El oxadiazol se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 113, pero partiendo del compuesto intermedio 66 y el compuesto intermedio 3 para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,45 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,20 (1H, dd, J=7,9; 1,8 Hz), 8,09-8,03 (2H, m), 7,57 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,38-7,25 (4H, m), 7,19-7,13 (1H, m), 4,81 (2H, s), 4,28-4,22 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,10 (3H, s). CL/EM (método A): 401 (M+H)⁺. HPLC (método H), tR 11,0 min (pureza: 95,8 %).

Etapla 2: 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzaldehído

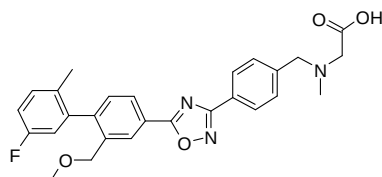
El aldehído se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 2 del ejemplo 102, pero partiendo de 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)metanol para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (191 mg; 95 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,36 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,22-8,15 (2H, m), 8,14 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,37-7,23 (4H, m), 7,13 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,27-4,18 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,08 (3H, s).

Etapla 3: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbencil)(metil)amino)acético

Se añadió cianoborohidruro sódico (35 mg; 0,55 mmol) a una solución de 4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilbenzaldehído (194 mg; 0,49 mmol) y ácido 2-(metilamino)acético (86 mg; 0,97 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml), DCM (3 ml) y ácido acético (75 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y, a continuación, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,47-8,31 (1H, m), 8,15-8,09 (1H, m), 8,06-7,99 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,33-7,20 (4H, m), 7,11 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,33 (2H, s), 4,21 (2H, m), 3,67 (2H, s), 3,30 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,07 (3H, s). CL/EM (método A): 472 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,19 min (pureza: 98,5 %).

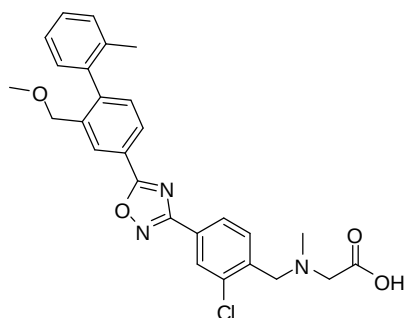
Ejemplo 126: sal clorhidrato de N-(3,4-difluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

Se preparó N-(3,4-difluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 3 y del compuesto intermedio 63. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,46 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,45 (sa, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (sa, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 494,3 (M+H)⁺; 492,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,13 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 127: sal clorhidrato de N-(4-{5-[5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina

Se preparó N-(4-{5-[5'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 46 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,80 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 4,48 (sa, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,11 (sa, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). CL/EM (método B): 476,4 (M+H)⁺; 474,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,03 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 128: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-clorobencil)(metil)amino)acético



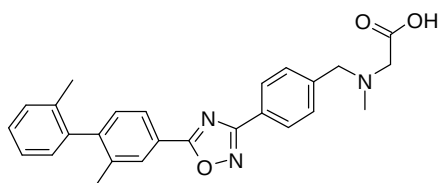
Etapla 1: 2-((2-cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo

- 5 A una solución del compuesto intermedio 75 (0,270 g; 0,83 mmol) y del compuesto intermedio 3 (0,192 g; 0,75 mmol) en ACN (2 ml) se añadió EDC (0,201 g; 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 45 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)
- 10 δ 8,43 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,17 (1H, dd, J=7,9; 1,9 Hz), 8,08 (1H, dd, J=8,0; 1,7 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,35-7,21 (4H, m), 7,13 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,29-4,17 (2H, m), 3,90 (2H, s), 3,33 (3H, s), 3,29 (2H, s), 2,46 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,50 (9H, s).

Etapla 2: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-clorobencil)(metil)amino)acético

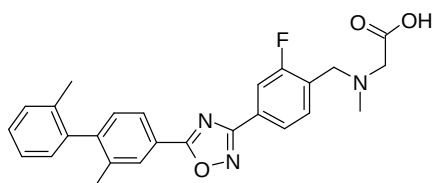
- 15 A 2-((2-cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (0,192 g; 0,35 mmol) se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía SCX-2, se eluyó con metanol seguido de DCM y MeOH amoniacal (7 M) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,32 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,17 (1H, dd, J=7,9; 1,9 Hz), 8,08-8,01 (2H, m), 7,84 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,42 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,38-7,33 (2H, m), 7,33-7,26 (1H, m), 7,15 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,26-4,13 (2H, m), 3,84 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,94 (2H, s), 2,30 (3H, s), 2,04 (3H, s). CL/EM (método A): 492 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,29 min (pureza: 98,0 %).
- 20

Ejemplo 130: sal clorhidrato de N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicina



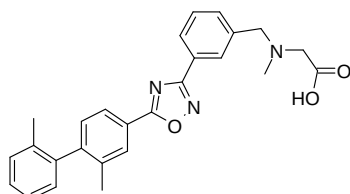
- 25 Se preparó N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 53 y del compuesto intermedio 31. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,20 (m, 3H), 8,07 (m, 1H), 7,80 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,41-7,26 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,48 (sa, 2H), 4,11 (sa, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 428,3 (M+H)⁺; 426,4 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,14 min (pureza: 100 %).

- 30 **Ejemplo 131:** sal clorhidrato de N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobencil}-N-metilglicina



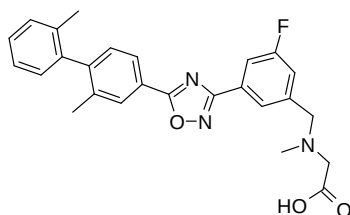
5 Se preparó N-{4-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 53 y del compuesto intermedio 32. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,17 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,52 (sa, 2H), 4,15 (sa, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 446,2 (M+H)⁺; 444,2 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,24 min (pureza: 100 %).

Ejemplo 132: sal clorhidrato de N-{3-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicina



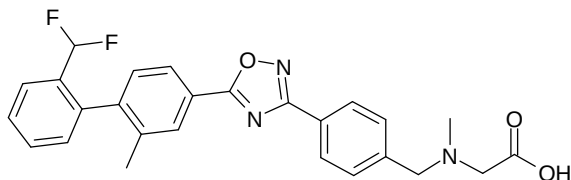
10 Se preparó N-{3-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 53 y del compuesto intermedio 21. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,33 (sa, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,17 (sa, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 4,50 (sa, 2H), 4,12 (sa, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 428,2 (M+H)⁺; 426,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,16 min (pureza: 100 %).

15 **Ejemplo 133: sal clorhidrato de N-{3-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-fluorobencil}-N-metilglicina**



20 Se preparó N-{3-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-fluorobencil}-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 3, partiendo del compuesto intermedio 53 y del compuesto intermedio 24. Se hidrolizó siguiendo el procedimiento general 8 para obtener el compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,19 (sa, 1H), 8,17 (sa, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 4,53 (sa, 2H), 4,13 (sa, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CL/EM (método B): 446,2 (M+H)⁺; 444,3 (M-H)⁻. HPLC (método A), tR 4,30 min (pureza: 99,9 %).

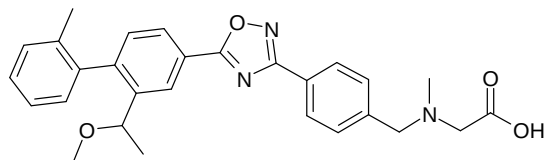
25 **Ejemplo 137: sal clorhidrato de N-(4-[5-[2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicina**



30 Se preparó N-(4-[5-[2'-(difluorometil)-2-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 6, partiendo del compuesto intermedio 31 y del compuesto intermedio 55. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, cHex/EtOAc), se desprotegió el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de una mezcla de ACN y algunas gotas de una solución acuosa de HCl 5 N, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), tR 4,0 min (pureza: 98,9 %). CL/EM (método B): 462,3 (M-H)⁻; 464,2 (M+H)⁺. Punto de fusión: 229-234 °C. Análisis elemental: [C₂₆H₂₃N₃O₃F₂-HCl] Corregido: C 62,46 %, H 4,84 %, N 8,40 %, Cl 7,09 %; Encontrado: C 62,29 %, H 4,99 %, N 8,43 %, Cl 7,18 %. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,21 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,19 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,09 (dd,

J=7,9; 1,6 Hz, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,64 (t, J=54,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 140: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2-(1-metoxietil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina



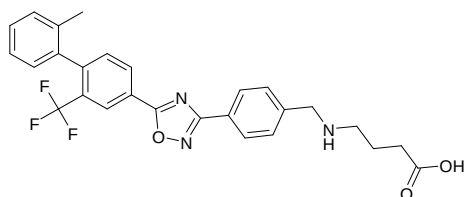
5

Se preparó N-(4-{5-[2-(1-metoxietil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicinato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general 6, partiendo del compuesto intermedio 31 y del compuesto intermedio 77. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/MTBE), se desprotegió el derivado éster siguiendo el procedimiento general 8. Tras la purificación mediante precipitación a partir de una mezcla de ACN y una solución acuosa de HCl 1N, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco. HPLC (método A), tR 4,1 min (pureza: 96,9 %). CL/EM (método B): 469,9 (M-H)⁻; 471,9 (M+H)⁺. Punto de fusión: 179-181 °C. Análisis elemental: [C₂₈H₂₉N₃O₄-HCl-0,4H₂O] Corregido: C 65,27 %, H 6,03 %, N 8,16 %, Cl 6,88 %; Encontrado: C 65,31 %, H 6,06 %, N 8,33 %, Cl 6,85 %. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,32 (d, J=1,9 Hz, 0,4H), 8,30 (d, J=1,9 Hz, 0,6H), 8,23 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,16 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,44-7,27 (m, 4H), 7,19 (d, J=7,1 Hz, 0,4H), 7,12 (d, J=7,1 Hz, 0,6H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (c, J=6,4 Hz, 0,4H), 4,09 (s, 2H), 3,99 (c, J=6,4 Hz, 0,6H), 3,13 (s, 1,2H), 3,11 (s, 1,8H), 2,80 (s, 3H), 2,08 (s, 1,8H), 2,04 (s, 1,2H), 1,26 (d, J=6,4 Hz, 1,8H), 1,19 (d, J=6,4 Hz, 1,2H).

10

15

Ejemplo 142: ácido 4-[(4-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)amino]butanoico

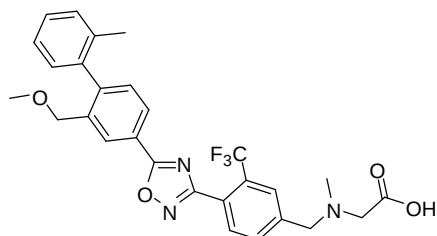


Se añadió cianoborohidruro sódico (18 mg; 0,28 mmol) a una solución de 4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzaldehído (0,25 mmol) y ácido 4-aminobutanoico (0,25 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml), DCM (3 ml) y ácido acético (38 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se filtró a través de una fritta con presión positiva. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. CL/EM (método A): 494 (M-H)⁻; 496 (M+H)⁺. HPLC (método K), tR 17,93 min (pureza: 93,64 %).

20

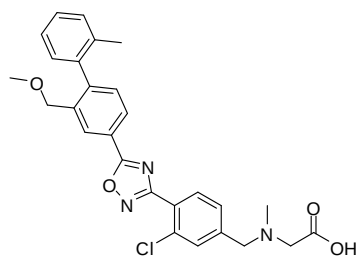
25

Ejemplo 143: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(trifluorometil)bencil)(metil)amino)acético



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el ejemplo 105 y el compuesto intermedio 74, pero partiendo de 4-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo para obtener el compuesto del título como una goma de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,31 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J=7,9; 1,9 Hz), 8,00 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,85 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,35-7,25 (3H, m), 7,12 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,27-4,11 (2H, m), 3,90 (2H, s), 3,34 (2H, s), 3,23 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,03 (3H, s). CL/EM (método A): 526 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,28 min (pureza: 99,8 %).

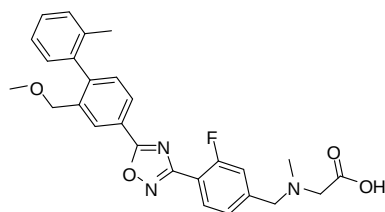
30

Ejemplo 144: ácido 2-((3-cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético**2-((3-cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético****5 Etapa 1: 2-((3-cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de terc-butilo**

A una solución del compuesto intermedio 65 (0,298 g; 0,91 mmol) y del compuesto intermedio 3 (0,79 g; 0,70 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió EDC (0,188 g; 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 20 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, *iso*-hexano/EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,43 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,17 (1H, dd, J=7,9, 1,9 Hz), 7,99 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,59 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J=8,0; 1,6 Hz), 7,37-7,21 (4H, m), 7,13 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,22 (2H, m), 3,75 (2H, s), 3,31 (3H, s), 3,22 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,50 (9H, s).

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

A 2-((2-cloro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (0,192 g; 0,35 mmol) se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía SCX-2, se eluyó con metanol seguido de DCM y MeOH amoniacal (7 M) para obtener el compuesto del título como una goma incolora. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,38 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,32-7,19 (4H, m), 7,10 (1H, d, J=7,4 Hz), 4,19 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,72 (3H, s), 2,05 (3H, s). CL/EM (método A): 492 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,19 min (pureza: 98,8 %).

Ejemplo 146: sal clorhidrato de ácido 2-((3-fluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético**25 Etapa 1: (3-fluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol**

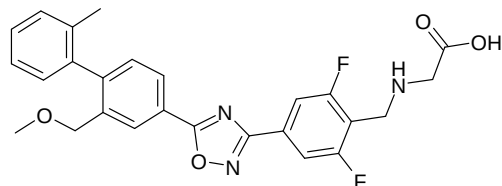
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el ejemplo 125 y el compuesto intermedio 66, pero partiendo de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,43 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,24-8,14 (2H, m), 7,36-7,21 (6H, m), 7,13 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,81 (2H, d, J=5,7 Hz), 4,23 (2H, t, J=13,4 Hz), 3,32 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,90 (1H, t, J=6,0 Hz). CL/EM (método A): 405 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 4,25 min (pureza: 99,1 %).

30 Etapa 2: sal clorhidrato de ácido 2-((3-fluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para las etapas 2 y 3 del ejemplo 125, pero partiendo de (3-fluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,31 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,24 (1H, t, J=7,7 Hz), 8,18 (1H, dd, J=7,9; 1,9 Hz), 7,66 (1H, d, J=11,3 Hz), 7,60 (1H, dd, J=8,1; 1,6 Hz), 7,43 (1H, d, J=7,9 Hz),

7,37-7,26 (3H, m), 7,13 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 4,42 (2H, s), 4,24-4,12 (2H, m), 4,08 (2H, s), 3,23 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,02 (3H, s). CL/EM (método A): 476 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,08 min (pureza: 99,4 %).

Ejemplo 147: sal clorhidrato de ácido 2-(2,6-difluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)acético



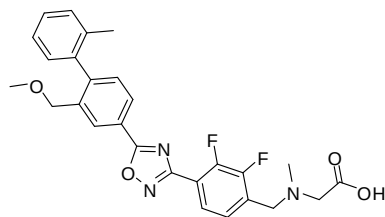
Etapa 1: (2,6-difluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol

A una solución del compuesto intermedio 64 (0,091 g; 0,45 mmol) y del compuesto intermedio 3 (0,096 mg; 0,375 mmol) en MeCN (2,5 ml) se añadió EDC (0,101 g; 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2,5 ml) y se calentó a 150 °C en el microondas durante 30 minutos. La reacción se repitió tres veces y se combinó para su desarrollo. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (*iso*-hexano al 100 % a EtOAc al 100 %) para obtener el compuesto del título (0,276 g; 58 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 400MHz) δ 8,42 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,16 (1 H, dd, $J = 7,9; 1,9$ Hz), 7,82-7,73 (2 H, m), 7,37-7,21 (4 H, m), 7,13 (1 H, d, $J = 7,4$ Hz), 4,86 (2 H, m), 4,23 (2 H, m), 3,34 (3 H, s), 2,08 (3 H, s), 1,96 (1 H, t, $J = 6,7$ Hz). CL/EM (método B): 423 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 4,89 min (pureza: 99,1 %).

Etapa 2: sal clorhidrato de ácido 2-(2,6-difluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilamino)acético

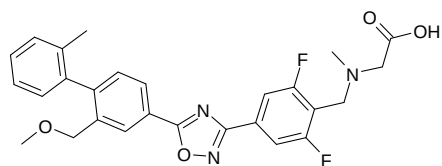
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 125, pero partiendo de (2,6-difluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol en la etapa 2 y ácido 2-aminoacético en la etapa 3 para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,33 (1H, s), 8,21 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,90 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,38 (2H, d, $J=4,4$ Hz), 7,35-7,29 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 4,37 (2H, s), 4,26-4,15 (2H, m), 3,97 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,04 (3H, s). CL/EM (método A): 480 (M+H)⁺. HPLC (método I), tR 8,77 min (pureza: 97,6 %).

Ejemplo 149: sal clorhidrato de ácido 2-((2,3-difluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético



El compuesto del título se preparó según el protocolo descrito para el ejemplo 148, pero utilizando el compuesto intermedio 3, y el protocolo descrito para el compuesto intermedio 76, pero utilizando 2,3-difluoro-4-metilbenzonitrilo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,37 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J=7,9; 1,9$ Hz), 8,10 (1H, ddd, $J=8,3; 6,2; 1,6$ Hz), 7,77 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,41-7,30 (3H, m), 7,18 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 4,57 (2H, s), 4,23 (2H, m), 4,17 (2H, s), 3,29 (3H, s), 2,86 (3H, s), 2,07 (3H, s). CL/EM (método A): 494 (M+H)⁺. HPLC (método F), tR 3,19 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 151: sal clorhidrato de ácido 2-((2,6-difluoro-4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)(metil)amino)acético



El compuesto del título se preparó según el protocolo descrito para el ejemplo 148, pero usando el compuesto intermedio 3 para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,34 (1H, s), 8,21 (1H, dd, $J=7,9$; 1,9 Hz), 7,91 (2H, d, $J=7,7$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,38 (2H, d, $J=4,4$ Hz), 7,36-7,28 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 4,44 (2H, s), 4,27-4,15 (2H, m), 4,03 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,04 (3H, s). CL/EM (método A): 494 (M+H) $^+$. HPLC (método F), tR 3,22 min (pureza: 97,1 %).

Ejemplo 156: ensayos *in vitro*

Preparación de membranas: se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S1P1 o S1P3 para su uso en estudios de unión a ligando y a 35S-GTPyS. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA 2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y en mezcla de inhibidores de proteasas completa 1 $\times$ (Roche) y se rompieron a 4 °C mediante descompresión de N $_2$ usando una bomba de disrupción celular (Parr Instrument). Después de la centrifugación a 1000 RPM durante 10 min a 4 °C, el sobrenadante se diluyó (2 $\times$) en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19 000 RPM durante 75 min a 4 °C. A continuación, el sedimento se resuspendió en HEPES 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y un cóctel completo de inhibidores de proteasas sin EDTA 1 $\times$, y se homogeneizó usando un homogeneizador manual. Las membranas se ultracongelaron en N $_2$ líquido y se conservaron a -80 °C.

Ensayo de unión al receptor: se añadió [33P]esfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) para realizar ensayos de competencia en DMSO al 20 % con los compuestos. Se añadieron las membranas y microesferas para SPA con WGA (GE Healthcare) para dar un volumen final de 100 μl en placas de 96 pocillos o 50 μl en placas de 384 pocillos con concentraciones de ensayo de [33P]esfingosina 1-fosfato 30 pM o 15 pM (para S1P1 o S1P3, respectivamente), HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl $_2$ 5 mM, NaCl 100 mM, BSA sin ácidos grasos al 0,4 %, 1-5 μg /pocillo de proteínas en placas de 96 pocillos frente a 0,6-1 μg /pocillo de proteínas en placas de 384 pocillos y 100 μg /pocillo de microesferas para SPA con WGA en placas de 96 pocillos frente a 75 μg /pocillo de microesferas para SPA con WGA en placas de 384 pocillos. La unión se realizó durante 60 min a TA en un agitador y la radioactividad unida se midió en un contador 1450 MicroBeta de PerkinElmer. Las muestras por triplicado se promediaron y normalizaron como porcentaje de inhibición con respecto a la inhibición total (solo DMSO en el pocillo) y unión inespecífica (exceso de 1000 veces de S1P no marcado). Los datos de unión se analizaron usando el programa GraphPad Prism o el software Genedata.

Medidas de la unión de 35S-GTPyS: las membranas (1 a 10 μg de proteínas) preparadas como se describe anteriormente, se incubaron en placas de centelleo de 96 pocillos (PerkinElmer) con compuestos de ensayo diluidos en DMSO, en 140 μl de HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl $_2$ 10 mM, 2 μg /pocillo de saponina, BSA sin ácidos grasos al 0,2 % (tampón de ensayo), NaCl 125 mM y GDP 1,5 μM . El ensayo se inició con la adición de 60 μl de [35S]-GTPyS 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 obtuvieron las medias de las muestras por triplicado y se expresaron como % de la respuesta relativa a la activación de S1P en ausencia de compuesto ($n = 2$).

Ensayos funcionales celulares: internalización del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1P $_1$) en una línea celular humana (U2OS) en un formato de placa de 384 pocillos usando un análisis por imagen celular.

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

El ensayo de internalización de S1P $_1$ se realizó en placas de 384 pocillos (Corning® 384 negra con fondo transparente 3712) usando células S1P $_1$ -U2OS de Biolumage (C039A), una línea celular epitelial humana (células epiteliales de osteosarcoma óseo humano). Estas células expresaban el receptor S1P $_1$ humano fusionado a la proteína fluorescente verde (EGFP). Un promotor estándar de CMV (promotor de citomegalovirus) controla la expresión de S1P $_1$ -EGFP y la expresión continua se mantuvo mediante la adición de geneticina al medio de cultivo.

La desensibilización del receptor S1P $_1$ inducía la internalización en los endosomas de la proteína de fusión S1P $_1$ -EGFP localizada en membrana, lo que puede controlarse mediante análisis por imagen celular.

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

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

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

- 10 Las células S1P₁-U2OS se fijaron con 25 µl de paraformaldehído al 8 % y se tiñeron con colorante Hoechst 33345 (1:1000) durante 20 minutos.

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

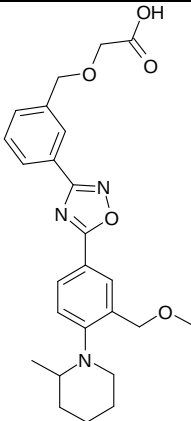
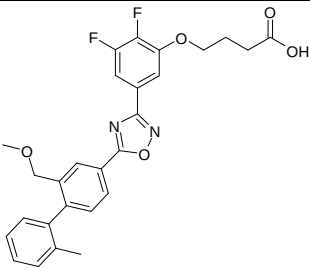
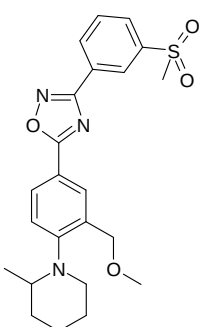
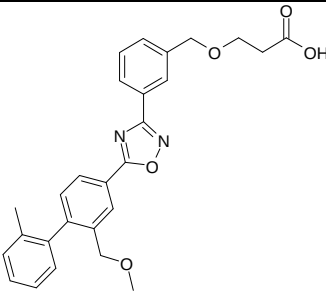
La internalización del receptor S1P₁-EGFP se midió en Cellomics calculando el «recuento de manchas por objeto» («objeto» corresponde al núcleo y «mancha» corresponde al receptor S1P₁-EGFP). Los datos de internalización se visualizaron gracias a vHCS View y se analizaron usando el software Genedata®.

- 15 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 EC₅₀ de los compuestos de fórmula (I) y subfórmulas de S₁P₁ son inferiores a 0,1 µM. Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una EC₅₀ para el receptor de S1P₁ por debajo de 0,01 µM. Los compuestos más preferidos de fórmula (I) muestran una EC₅₀ para S₁P₁ inferior a 0,001 µM. Los compuestos de fórmula (I) muestran una selectividad por el receptor S₁P₁ por encima de los receptores S₁P₃ según se midió mediante el cociente entre la EC₅₀ para el receptor S₁P₁ y la EC₅₀ para el receptor S₁P₃ según se evaluó en el ensayo de unión a ³⁵S-GTPγS descrito anteriormente. El cociente entre la EC₅₀ de S₁P₁ y la EC₅₀ de S₁P₃ es superior a 20, preferiblemente más de 50, más preferiblemente más de 100 e, incluso más preferiblemente, más de 1000.
- 20

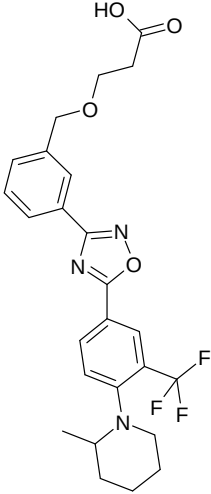
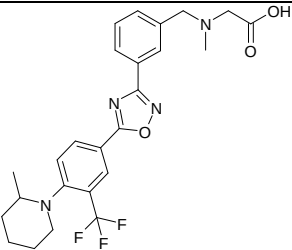
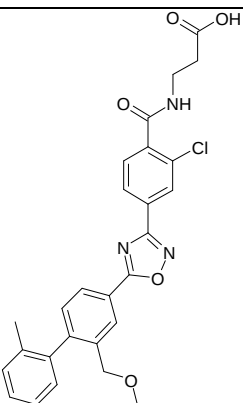
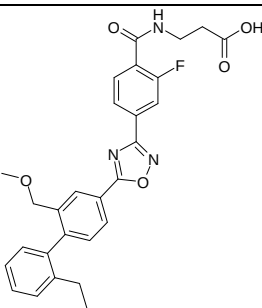
- 25 La «potencia» o la «actividad» de los compuestos se determina mediante los valores EC₅₀ según lo evaluado en el ensayo de unión de ³⁵S-GTPγS descrito anteriormente. Los valores de EC₅₀ más bajos caracterizan los compuestos más potentes o activos, según la presente invención.

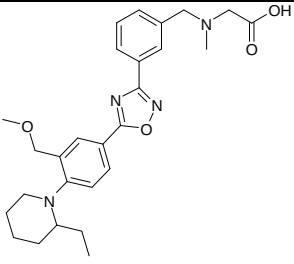
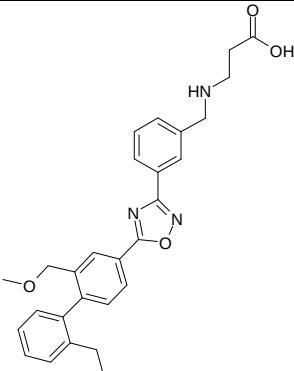
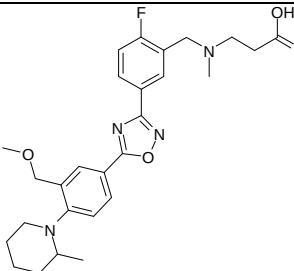
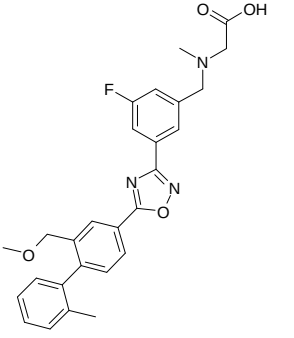
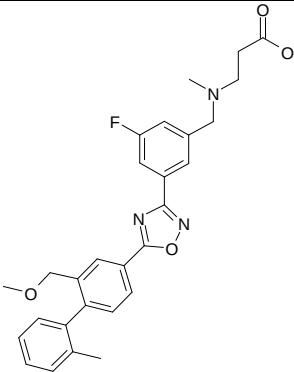
Se han obtenido los siguientes resultados:

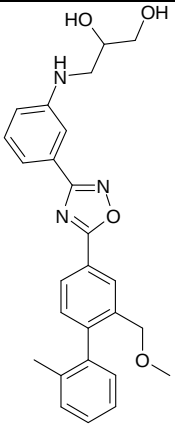
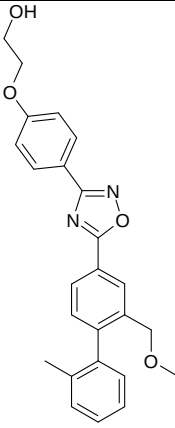
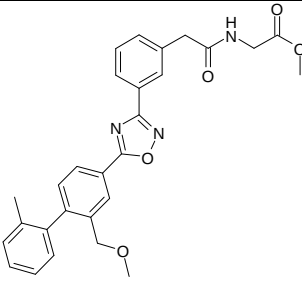
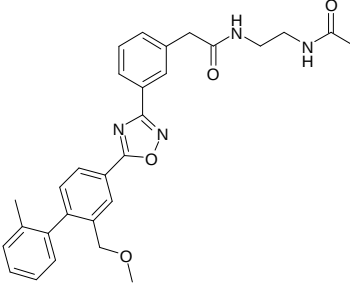
N.º	Estructura	S1P1/GT PG EC50 (M)	S1P3/GT PG EC50 (M)	Unión S1P1 Ki (M) (placa de 96 pocillos)	aUnión S1P3 Ki (M) (placa de 96 pocillos)	aUnión S1P1 Ki (M) (placa de 384 pocillos)	aUnión S1P3 Ki (M) (placa de 384 pocillos)	Internalizaci ón de S1P1 EC50 (M)
1		8,93E-10	3,17E-07	4,20E-10	---	---	---	3,13E-09
2		2,87E-10	4,48E-08	1,36E-10	---	---	---	---
3		8,43E-09	---	8,32E-10	---	---	---	7,76E-09

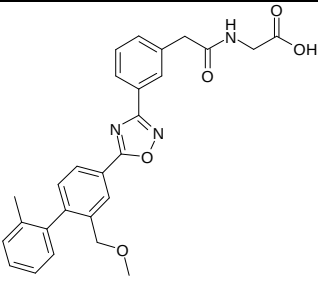
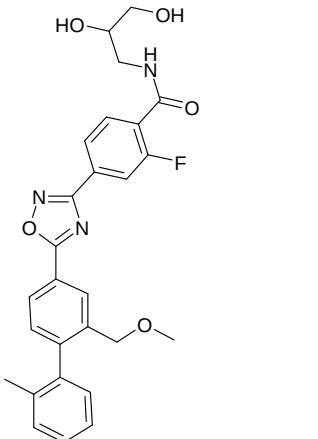
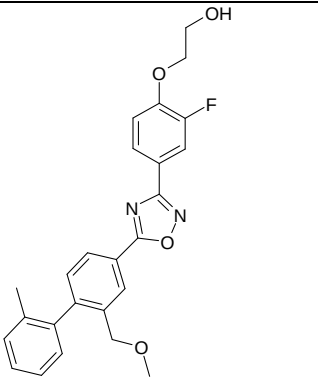
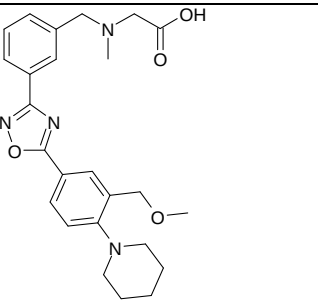
4		1,05E-09	3,13E-07	4,76E-10	---	---	7,53E-07	---
5		2,27E-08	---	4,09E-09	---	1,45E-08	---	1,57E-07
6		1,90E-09	2,28E-06	1,24E-09	---	---	---	4,39E-09
7		8,05E-09	2,01E-06	3,29E-09	---	---	---	2,55E-08

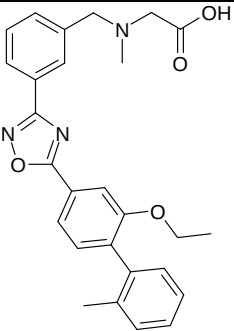
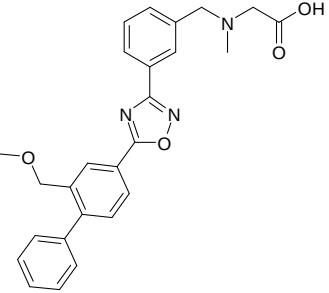
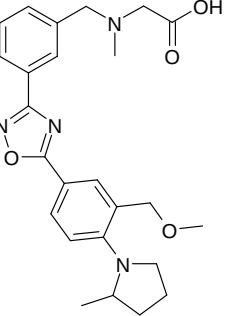
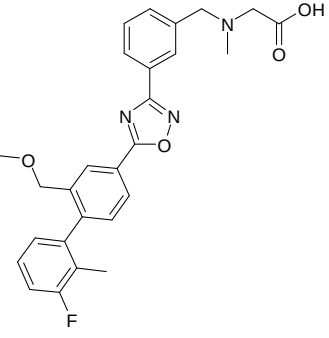
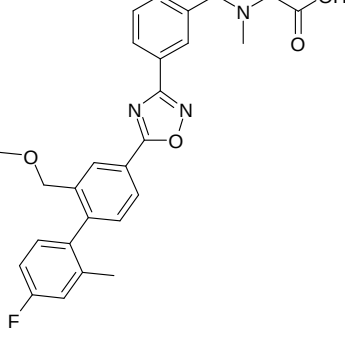
8		1,17E-08	---	---	---	---	---	---
9		3,85E-09	---	8,04E-10	---	---	---	---
10		9,07E-10	1,30E-07	1,79E-10	2,33E-08	---	1,22E-07	3,31E-09
11		2,74E-09	6,73E-07	6,21E-10	---	---	---	1,06E-08

12		4,61E-09	6,92E-07	3,08E-09	---	---	---	9,84E-09
13		9,60E-10	4,70E-07	4,58E-10	8,95E-08	---	2,75E-07	7,38E-09
15		2,09E-08	5,53E-07	1,06E-09	---	---	---	---
16		6,07E-09	5,31E-07	2,22E-09	---	---	---	---

17		1,41E-09	2,55E-07	4,46E-10	---	---	---	---
18		4,70E-10	4,96E-09	1,68E-10	---	---	---	---
19		5,45E-10	3,44E-08	1,94E-10	---	---	---	---
20		7,17E-10	5,99E-08	1,69E-10	1,73E-08	1,33E-09	7,78E-08	5,33E-09
21		3,32E-10	1,50E-08	1,17E-10	1,13E-08	9,99E-10	1,56E-08	4,52E-09

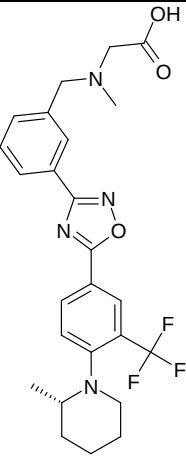
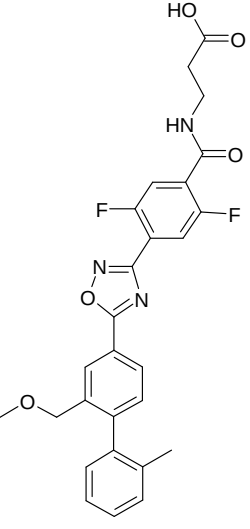
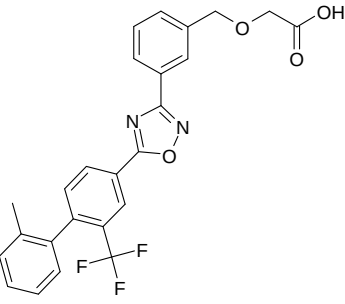
22		1,36E-09	2,93E-07	7,11E-10	---	---	---	---
23		7,07E-09	1,99E-07	2,17E-09	---	---	---	---
24		2,11E-09	---	9,12E-10	---	---	---	---
25		7,08E-09	6,35E-07	8,51E-10	---	---	---	---

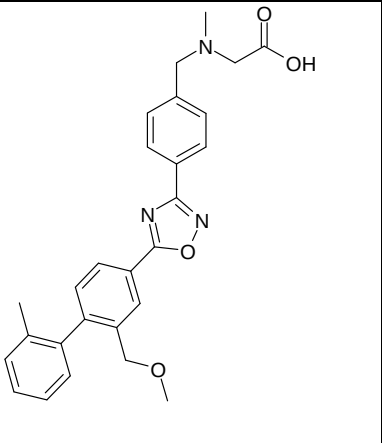
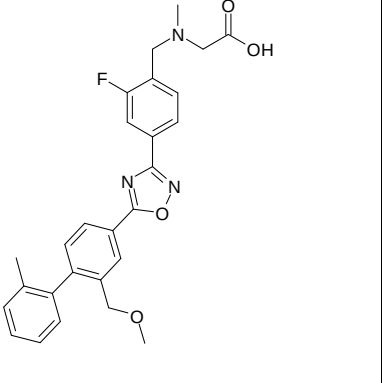
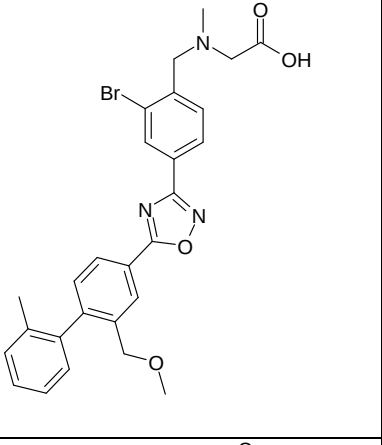
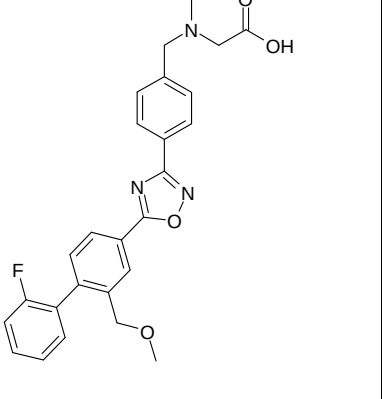
26		1,07E-08	---	---	---	---	---	---
27		1,78E-08	---	---	---	---	---	---
28		---	---	8,88E-10	2,14E-07	---	---	1,19E-08
29		---	---	1,47E-10	---	---	2,38E-07	7,33E-09

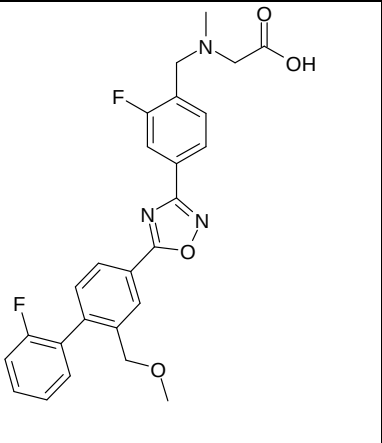
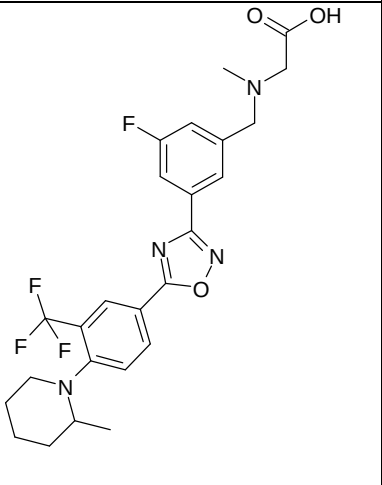
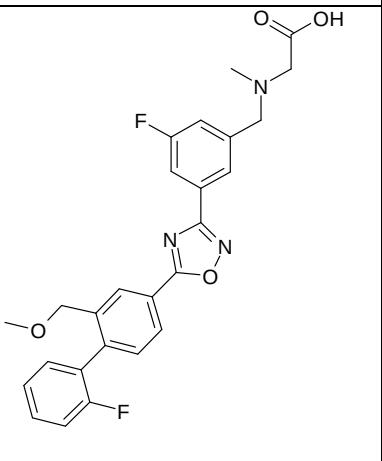
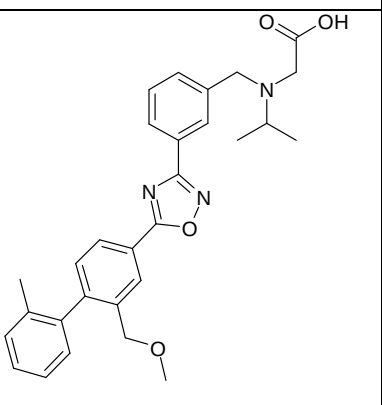
30		---	---	2,01E-10	3,00E-08	---	---	8,92E-09
33		---	---	1,83E-10	6,24E-08	---	---	6,96E-09
34		---	---	1,18E-10	3,03E-07	---	---	1,35E-08
35		---	---	1,98E-10	9,40E-08	---	---	5,88E-09
36		---	---	5,59E-10	---	1,97E-09	2,71E-07	1,48E-08

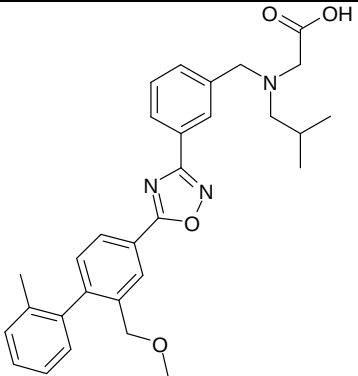
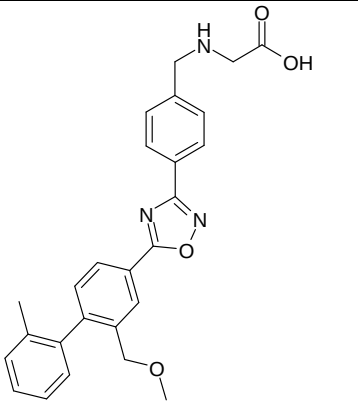
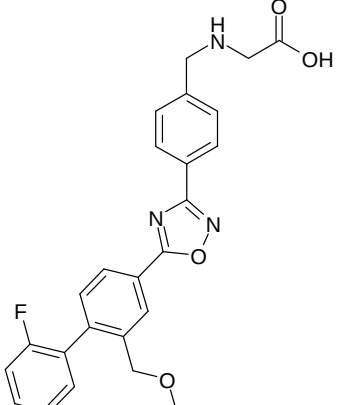
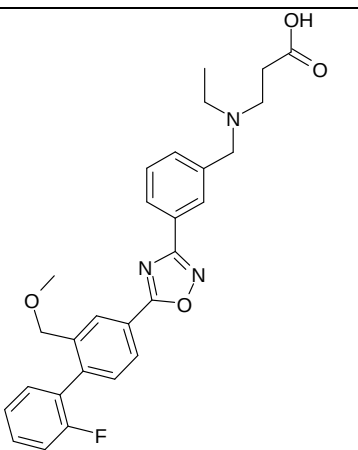
37		---	---	3,33E-10	6,34E-08	---	---	6,56E-09
38		---	---	6,22E-10	6,74E-07	---	---	1,54E-08
39		---	---	3,71E-10	8,48E-07	2,08E-09	1,18E-06	1,35E-08
40		---	---	4,52E-10	5,35E-07	---	9,69E-07	1,82E-08
41		---	---	1,27E-09		8,34E-09	4,30E-06	7,69E-08

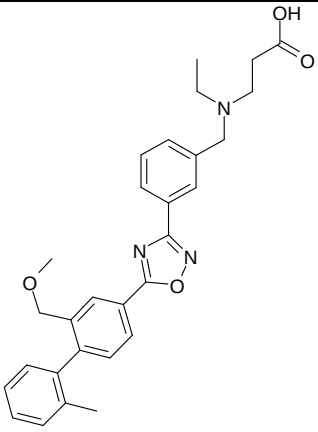
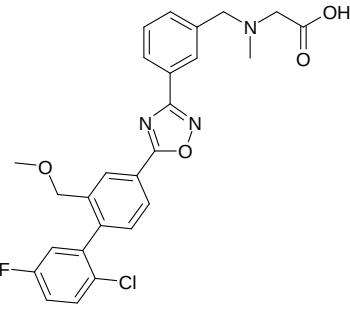
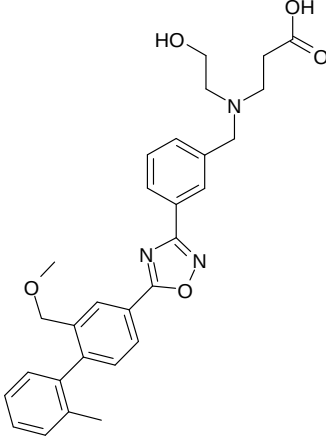
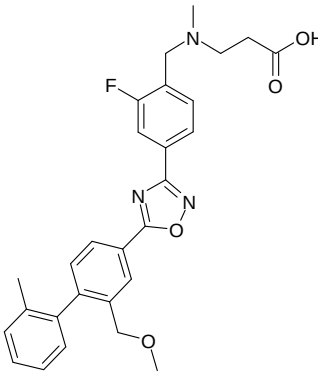
42		---	---	1,82E-10	---	1,70E-09	2,75E-07	1,83E-08
43		---	---	2,16E-09	---	6,60E-09	2,00E-07	3,45E-08
44		---	---	1,71E-09	---	1,02E-08	1,31E-07	1,15E-07
45		---	---	5,20E-10	1,82E-07	---	---	1,21E-08

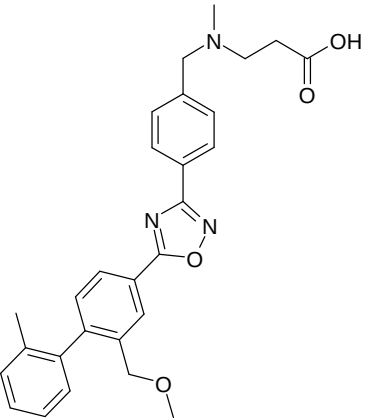
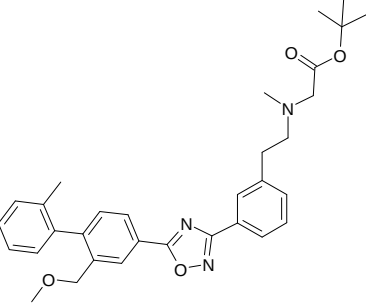
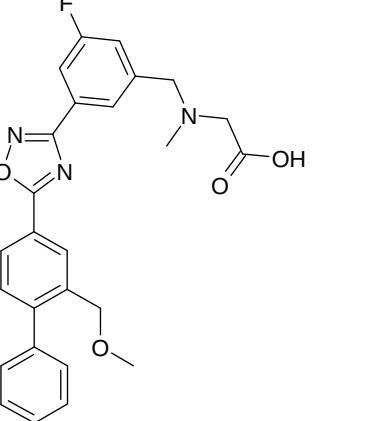
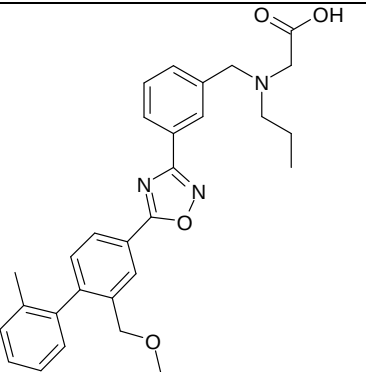
46		---	---	1,07E-10	1,31E-07	---	---	5,19E-09
47		---	---	8,50E-10	4,03E-07	---	5,20E-07	2,02E-08
48		---	---	9,79E-10	6,03E-07	1,97E-09	1,08E-06	7,12E-09

51		---	---	3,38E-10	7,32E-07	2,10E-09	9,17E-07	4,92E-09
52		---	---	1,96E-10	1,27E-07	---	---	2,52E-09
53		---	---	2,14E-10	7,00E-07	---	---	7,61E-09
54		---	---	3,04E-10	3,21E-07	9,76E-10	2,59E-07	6,36E-09

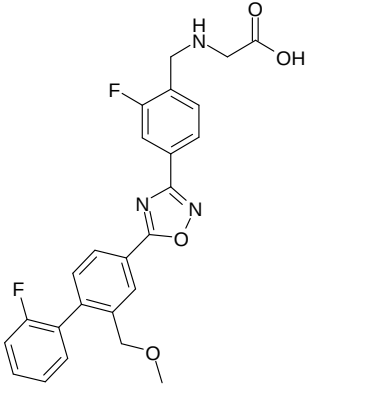
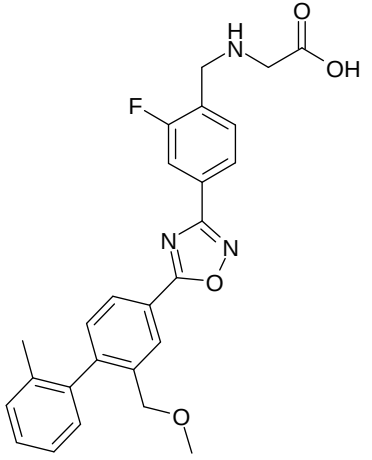
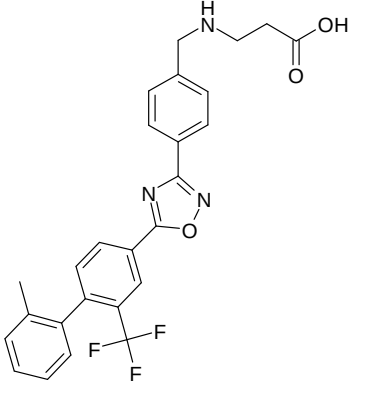
55		---	---	1,59E-10	7,12E-08	5,23E-10	9,20E-08	8,46E-09
56		---	---	3,25E-10	3,79E-08	---	---	2,02E-08
57		---	---	1,14E-10	7,22E-09	---	---	8,46E-09
58		---	---	3,91E-10	2,02E-07	---	---	7,87E-09

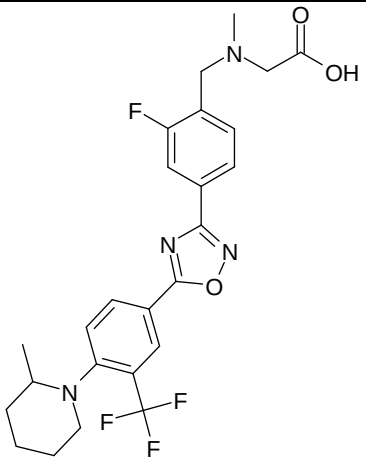
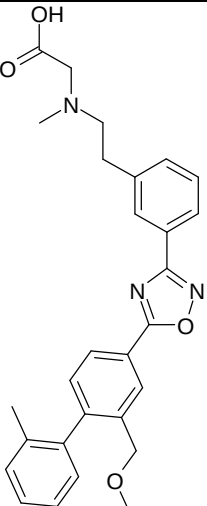
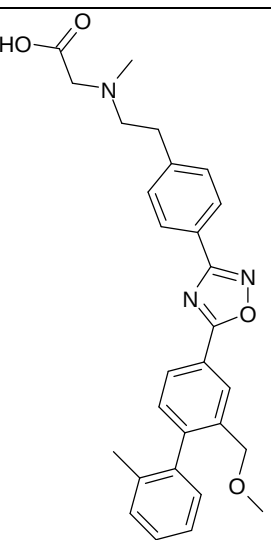
59		---	---	1,10E-09	---	7,94E-09	8,49E-07	7,45E-08
60		---	---	3,09E-10	1,93E-07	---	---	1,78E-09
61		---	---	2,26E-10	1,91E-07	---	---	3,36E-09
62		---	---	1,68E-10	1,72E-08	---	---	2,91E-09

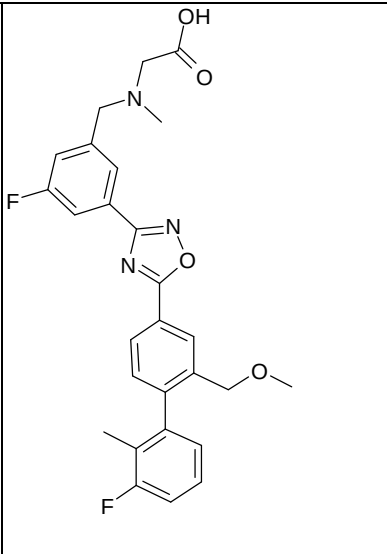
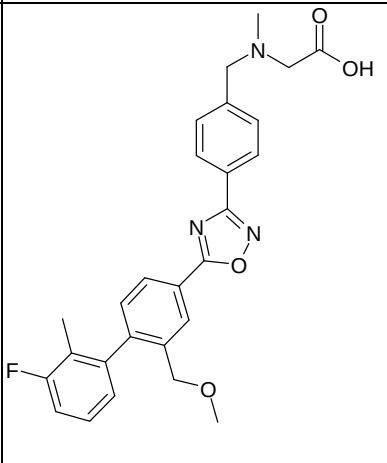
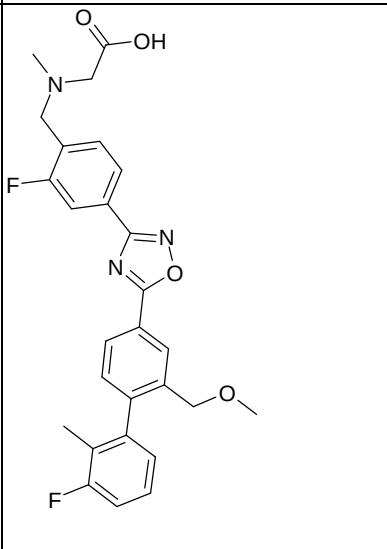
63		---	---	1,61E-10	3,98E-08	---	1,25E-07	3,38E-09
65		---	---	5,31E-10	2,31E-07	---	3,68E-07	2,18E-08
66		---	---	5,36E-10	---	2,42E-09	1,40E-06	4,49E-08
73		---	---	1,07E-10	4,95E-08	---	---	1,27E-09

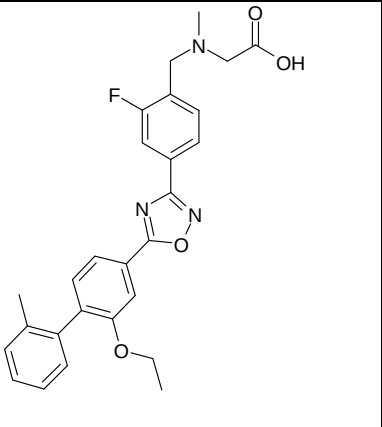
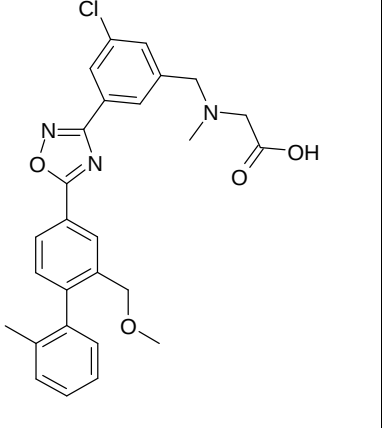
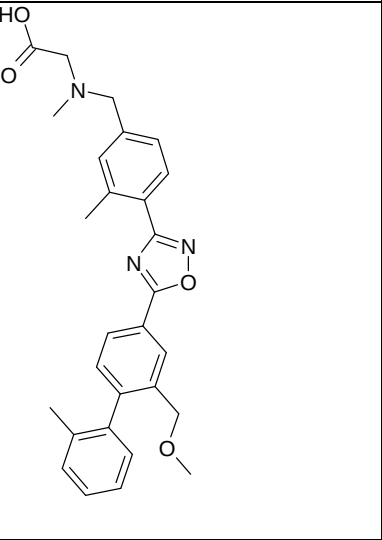
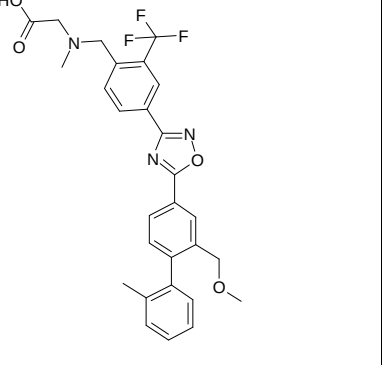
74		---	---	2,01E-10	1,08E-07	---	---	1,46E-09
75		---	---	3,04E-09	---	---	---	1,95E-07
76		---	---	1,81E-10	1,09E-08	---	---	5,36E-09
77		---	---	1,58E-09	6,05E-07	9,83E-10	---	5,26E-08

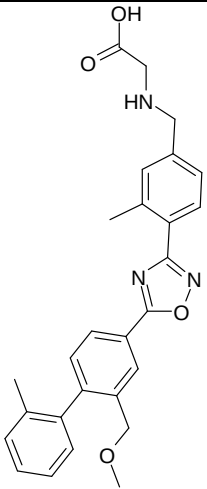
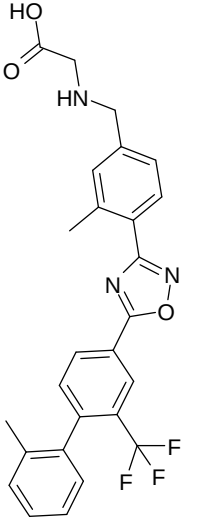
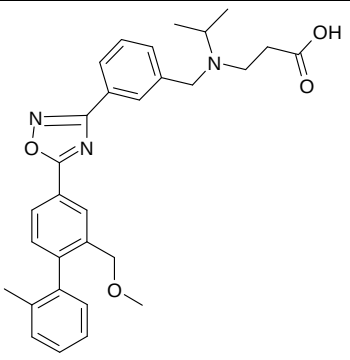
78		---	---	4,41E-10	1,50E-07	2,47E-09	3,54E-07	3,43E-08
79		---	---	2,69E-09	4,84E-06	5,33E-09	---	4,77E-08
80		---	---	1,60E-09	2,79E-06	3,12E-09	---	4,70E-08

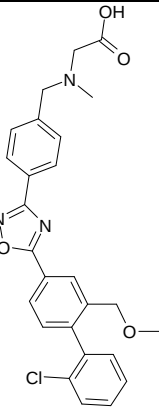
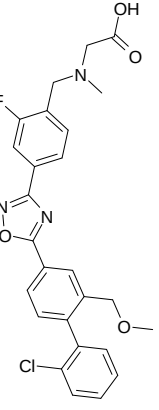
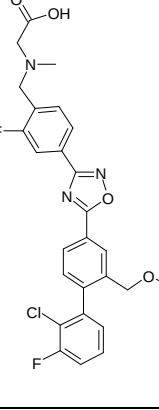
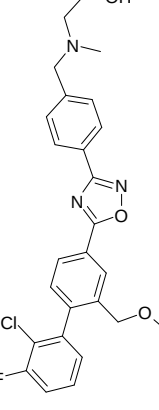
82		---	---	5,42E-11	4,66E-08	3,74E-10	5,24E-08	1,73E-09
83		---	---	7,39E-11	1,01E-07	1,80E-10	2,75E-07	1,20E-09
84		---	---	1,43E-10	1,56E-07	3,77E-10	1,73E-07	1,55E-09

85		---	---	3,16E-10	1,77E-07	9,74E-10	---	1,36E-08
86		---	---	1,46E-10	3,18E-08	4,97E-10	---	4,98E-09
87		---	---	4,23E-10	4,20E-07	9,45E-10	3,85E-07	1,36E-08

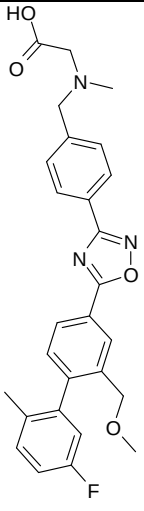
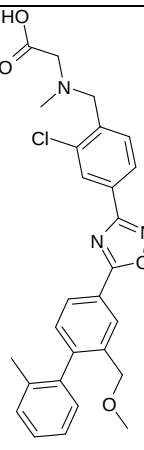
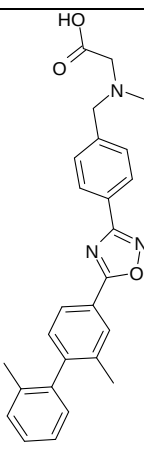
88		---	---	1,57E-10	3,37E-08	---	---	6,63E-09
90		---	---	2,78E-10	5,45E-07	8,65E-10	8,49E-07	4,46E-09
91		---	---	1,63E-10	2,00E-07	1,13E-09	3,35E-07	5,53E-09

92		---	---	1,72E-10	9,91E-08	---	---	7,91E-09
93		---	---	3,96E-10	9,40E-08	---	---	2,65E-08
102		---	---	---	2,90E-07	1,44E-09	6,99E-07	1,37E-08
105		---	---	---	1,83E-06	3,30E-09	1,88E-06	7,49E-08

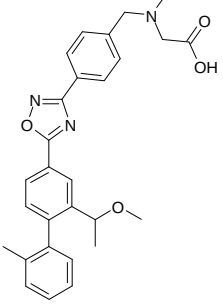
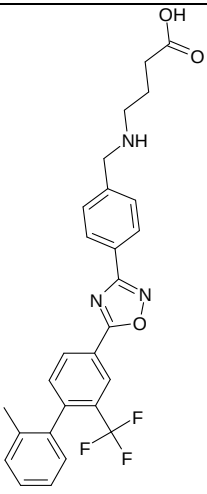
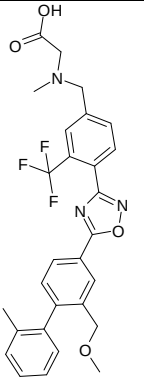
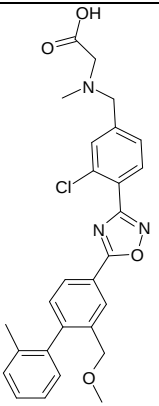
106		---	---	---	1,59E-07	4,66E-10	2,96E-07	4,12E-09
107						4,79E-10	2,12E-07	2,84E-09
108						5,06E-10	1,10E-06	1,40E-08

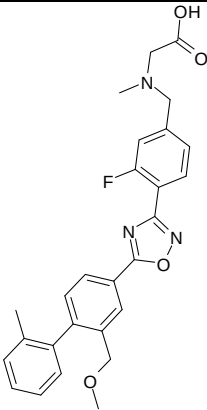
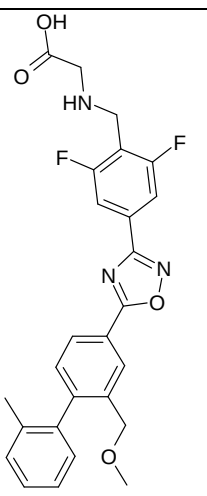
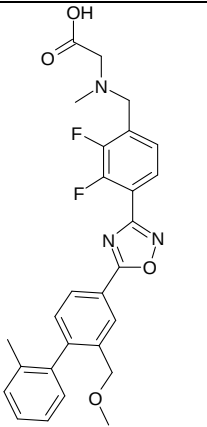
118		---	---	---	---	1,10E-09	5,67E-07	9,94E-09
119		---	---	---	---	9,55E-10	3,83E-07	1,15E-08
121		---	---	---	---	1,54E-09	5,26E-07	6,56E-09
122		---	---	---	---	1,31E-09	2,50E-06	5,10E-09

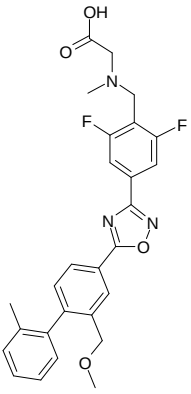
124		---	---	---	---	1,98E-09	4,10E-06	2,32E-08
125		---	---	---	---	2,31E-09	1,92E-06	7,65E-09
126		---	---	---	---	2,88E-09	6,55E-07	4,70E-08

127		---	---	---	---	1,12E-09	7,60E-07	8,68E-09
128		---	---	---	---	1,45E-09	5,66E-07	1,33E-08
130		---	---	8,34E-10	---	2,53E-09	5,38E-06	2,33E-08

131		---	---	---	---	1,68E-09	1,98E-06	1,62E-08
132		---	---	---	---	3,65E-09	1,64E-06	2,35E-07
133		---	---	---	---	2,81E-09	4,72E-07	4,22E-08
137		---	---	8,55E-10	---	2,37E-09		2,89E-08

140		---	---	1,89E-10	1,64E-07	9,81E-10	3,89E-07	3,75E-09
142		---	---	---	---	5,49E-10	3,73E-07	8,02E-10
143		---	---	---	---	2,32E-09	1,83E-06	8,55E-08
144		---	---	---	---	1,73E-09	3,55E-07	2,57E-08

146		---	---	---	---	9,36E-10	3,68E-07	3,36E-08
147		---	---	---	---	6,95E-10	1,35E-07	1,54E-09
149		---	---	---	---	1,26E-09	1,48E-07	9,54E-09

151		---	---	---	---	3,53E-09	3,90E-07	2,16E-08
-----	---	-----	-----	-----	-----	----------	----------	----------

Ejemplo 157: modelos animales para evaluar la eficacia *in vivo* de agonistas de S1P

Modelo de linfopenia inducida por agonistas de S1P en ratones

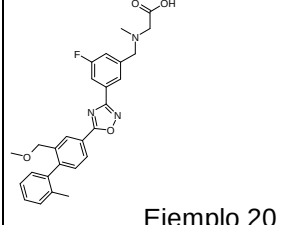
- 5 Los ratones C57BL/6 hembra (Elevage Janvier) (8 semanas de edad) reciben agonistas de S1P por vía oral. Se extrae sangre de ratones heparinizados (100 UI/kg, i.p.) anestesiados con isoflurano mediante punción intracardiaca o retroorbital de 2 a 120 horas después del tratamiento con el fármaco. Se 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 encefalomielitis 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 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.

Datos farmacocinéticos:

- 20 Las propiedades farmacocinéticas del compuesto del ejemplo 20, sal clorhidrato de N-(3-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}bencil)-N-metilglicina, son las siguientes:

 Ejemplo 20	
% de linfopenia en ratón a las 48 h	72 ± 5
Parámetros FC de linfopenia (ratón)	FC (30 mpK) + FC-FD
AUC? plasma (h*ng/ml)	202 751
C _{máx} (ng/ml)	10 293

T _{máx} (h)	4
T _{1/2} (h)	5,3
Cl/F (l/kg/h) (Fz%)	0,15
Relación cerebro/plasma: AUC _z (h*ng/ml)	0,15
Relación ganglio linfático/plasma: 24h / 48h	0,8 / 0,7

Puntuación clínica

-1- Cola

- Puntuación = 0 Ratón normal que mantiene la cola erecta cuando se mueve.

5 - Puntuación = 1 Si la extremidad de la cola está flácida con tendencia a caerse.

- 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.

15 - Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.

- 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.

20 -3- Patas anteriores:

- 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.

-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.

5 -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.

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.

Ejemplo 158: preparación de una formulación farmacéuticaFormulación 1: comprimidos

15 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

20 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 por cápsula de compuesto activo según la invención).

Formulación 3: líquido

25 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

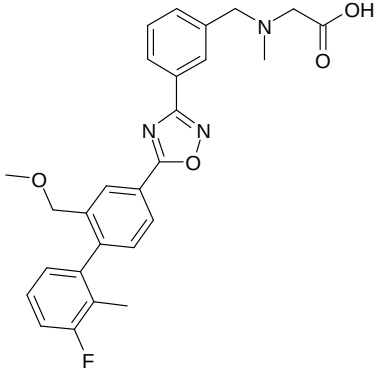
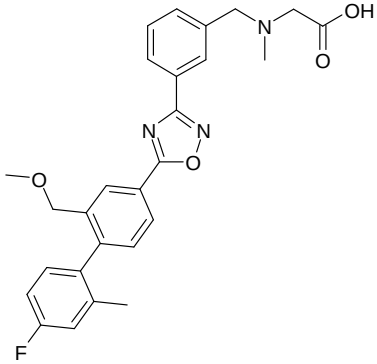
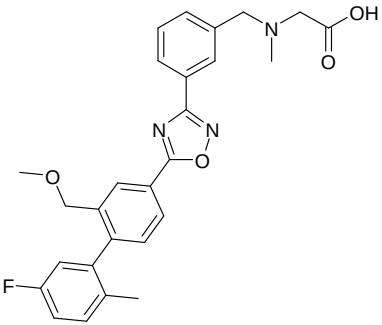
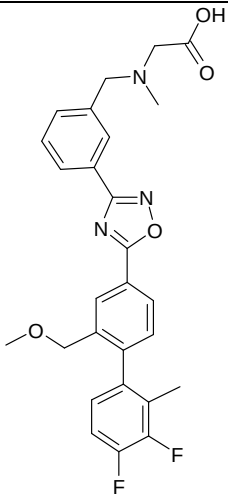
30 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

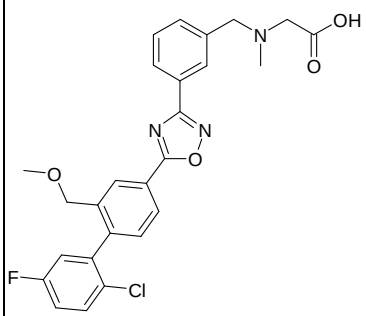
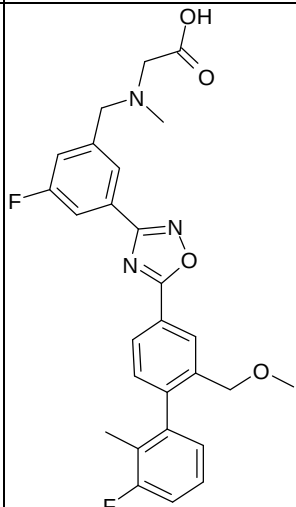
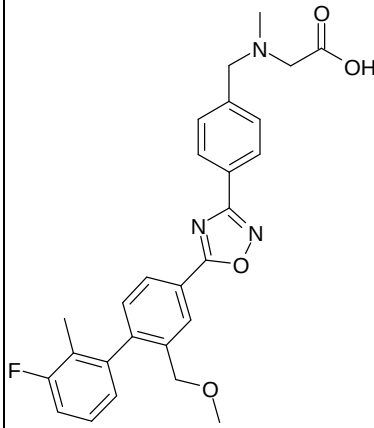
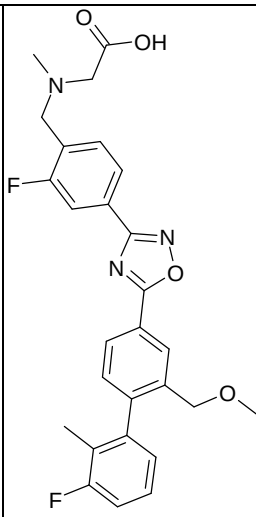
Formulación 5: inyección

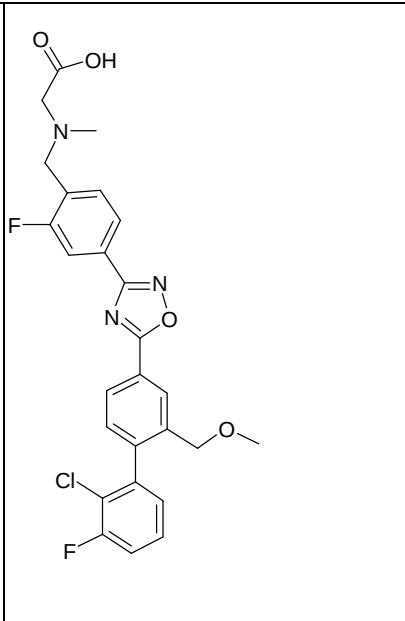
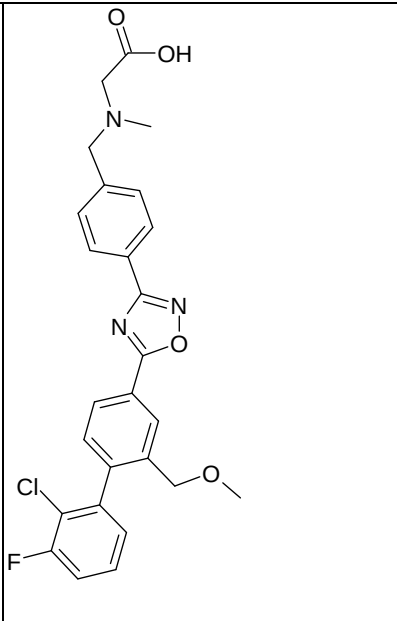
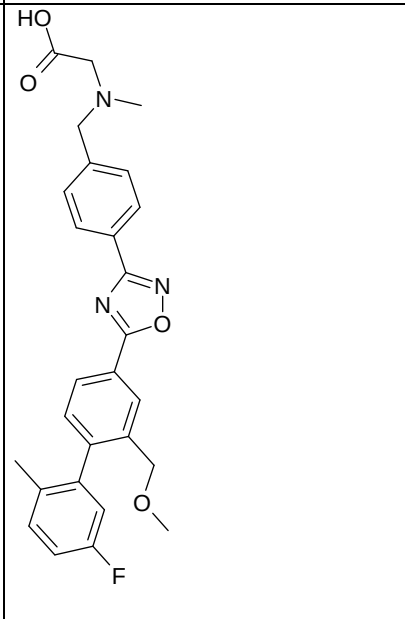
35 Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados a partir del siguiente grupo:

N.º de ejemplo	Estructura	N.º de ejemplo	Estructura
35			
36		37	
42			

65			
88			
90		91	

121		122	
127			

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

2. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

5

3. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.

4. Set (kit) compuesto por envases independientes de

10

a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y

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

5. Compuestos según la reivindicación 1 y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno o afección autoinmune asociada con una respuesta inmunitaria hiperactiva.
- 5 6. Compuestos según la reivindicación 1 y sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.
7. Compuestos para su uso según la reivindicación 6, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad inflamatoria autoinmune o crónica seleccionada a partir del grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica lateral (ELA),
10 arterioesclerosis, aterosclerosis, escleroderma, hepatitis autoinmune.