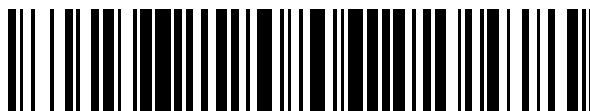


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 855**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12	(2006.01) C07D 277/30	(2006.01)
C07D 331/04	(2006.01) C07D 209/54	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01) C07C 13/04	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01) C07D 213/61	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01) C07D 305/06	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01) A61K 31/4245	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 205/04	(2006.01)	
C07D 207/14	(2006.01)	
C07D 271/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2016** **PCT/EP2016/079825**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017** **WO17097732**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2016** **E 16805856 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3386951**

54 Título: **Derivados de fenilo como agonistas del receptor canabinoide 2**

30 Prioridad:

09.12.2015 EP 15198733

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

19.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GAVELLE, OLIVIER;
GRETHER, UWE;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
ROEVER, STEPHAN;
ROGERS-EVANS, MARK y
ROMBACH, DIDIER

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 787 855 T3

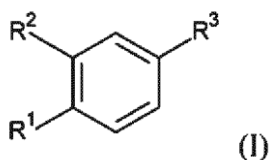
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 fenilo como agonistas del receptor canabinoide 2

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

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



en la que

R¹ es ciclopropilo, alquilo o haloacetidinilo;

R² es ciclopropilmetoxi, alcoxi, haloalcoxi, halopiridinilo, alquilpirazolilo o halopirrolidinilo;

siempre que al menos uno de R¹ y R² sea ciclopropilo o ciclopropilmetoxi;

R³ es -C(O)-NH-C(R⁴R⁵)-R⁶, -C(O)-R⁷ o R⁸;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilsulfonilalquilo y alquiloetanolilo;

o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman oxetanolilo o dioxotetanolilo;

R⁶ es aminocarbonilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, hidroxialquilo, tiazolilo, alcocarbonilo, carboxi, difluoroacetidinilcarbonilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, alquilaminocarbonilo o aminocarbonilalquilo;

R⁷ es (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo o (aminocarbonil)azaespiro[2.4]heptilo; y

R⁸ es 3-alquil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo o 5-alquil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula (I) es en particular útil en el tratamiento o profilaxis de, por ejemplo, dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, oclusión de vena retiniana, retinopatía de la prematuridad, síndrome isquémico ocular, atrofia geográfica, diabetes *mellitus*, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia/reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis febre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.

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

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

El interés en los agonistas de receptores CB2 ha ido en aumento constante durante la última década

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

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

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

La hipótesis humoral propone que la sustancia endógena (tal como adenosina, bradisinina, opioides, CGRP, endocannabinoides, angiotensina I o algún otro factor humoral aún no identificado) generada en el órgano o tejido remoto se introduce en la circulación sanguínea y activa su receptor respectivo en el tejido objetivo, incorporando de este modo las diversas vías intracelulares de cardioprotección implicadas en el precondicionamiento isquémico.

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

Además, durante los últimos años, un conjunto cada vez mayor de literatura indica que CB2 también puede ser de interés en un contexto subcrónico y crónico. Se ha demostrado que la regulación por incremento específica de CB1 y CB2 está asociada en modelos animales de enfermedades crónicas asociadas con fibrosis (Garcia-Gonzalez, E. *et al. Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. *et al. Liver Int* 2009, 29(5), 678-85) con una expresión pertinente de CB2 en miofibroblastos, las células responsables de la progresión de la fibrosis.

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

Otra información básica sobre agonistas de CB2 se puede encontrar en el documento WO 2012/168350.

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

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con de 1 a 8 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono y más en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada

con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁–C₈ de cadena lineal y cadena ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros, los heptilos isómeros y los octilos isómeros, en particular metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, más en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo e isopentilo. Los ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo.

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

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

Los "alcoxi" particulares son metoxi, etoxi e isopropoxi.

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

Los términos "halógeno" o "halo", solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y, en particular, flúor, cloro o bromo, más en particular, flúor y cloro. El término "halo", en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, en particular sustituido con de uno a cinco halógenos, en particular de uno a cuatro halógenos, es decir, uno, dos, tres o cuatro halógenos. Un "halógeno" particular es flúor en de R¹ a R³.

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

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

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

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

El término "sulfonilo", solo o en combinación, significa el grupo –SO₂–.

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

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

Si uno de los materiales de partida o compuestos de fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores apropiados (como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic

Chemistry" por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª ed., 1999, Wiley, New York) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar descritos en la literatura. Los ejemplos de grupos protectores son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2-trimetilsilietilo (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y *p*-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

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

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

Por tanto, la invención se refiere en particular a:

un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es ciclopropilo;

un compuesto de fórmula (I) en la que R² es ciclopropilmetoxi, alcoxi, haloalcoxi o halopirrolidinilo;

un compuesto de fórmula (I) en la que R² es ciclopropilmetoxi, propiloxi, fluoroetoxi, trifluoroetoxi o difluoropirrolidinilo;

un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo;

un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, butilo, ciclopropilo y ciclopropilmetilo;

un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ es aminocarbonilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, hidroxialquilo o alquilaminocarbonilo;

un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ es aminocarbonilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, hidroximetilo o metilaminocarbonilo;

un compuesto de fórmula (I) en la que R⁷ es (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo; y

un compuesto de fórmula (I) en la que R⁸ es 3-*terc*-butil-1-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

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

(R)-N-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzamida;

3-(ciclopropilmetoxi)-4-metil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;

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

N2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-L-leucinamida;

4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida;

4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]benzamida;

2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamido]-2-etilbutanoato de etilo;

ácido 2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamido]-2-etilbutanoico;

4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-(3,3-difluoroacetidin-1-carbonil)pentan-3-il]benzamida;

3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;

N-[2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzamida;

N2-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoil]-N-metil-L-leucinamida;

- 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-N-[(2S)-1-idroxi-4-metilpentan-2-il]benzamida;
 3-*terc*-butil-5-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 5 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;
 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;
 1-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
 10 N-(3-carbamoilpentan-3-il)-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;
 N2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-N-metil-L-leucinamida;
 15 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(2S)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;
 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(2R)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;
 20 5-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;
 5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 25 5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 30 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxo-tietan-3-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 35 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 40 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2-difluoroetoxi)benzamida;
 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2-difluoroetoxi)benzamida;
 45 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;
 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;
 50 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;
 55 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;
 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;
 1-[4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
 60 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 1-[4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
 65 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;

N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;

N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;

5 3-*tert*-butil-5-[4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol;

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

1-[4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;

10 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;

4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;

15 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;

N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;

N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;

20 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;

1-[4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;

25 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

1-[4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;

4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;

30 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;

35 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida;

40 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida;

4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida;

45 1-[4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;

4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]benzamida;

50 4-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;

4-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;

N-[3-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-3-oxopropil]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida; y

55 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]benzamida.

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

60 N2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-L-leucinamida;

4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxil-2-metilpropan-2-il)benzamida;

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

65 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;

N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;

1-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;

5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;

N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;

4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;

4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida; y

N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida.

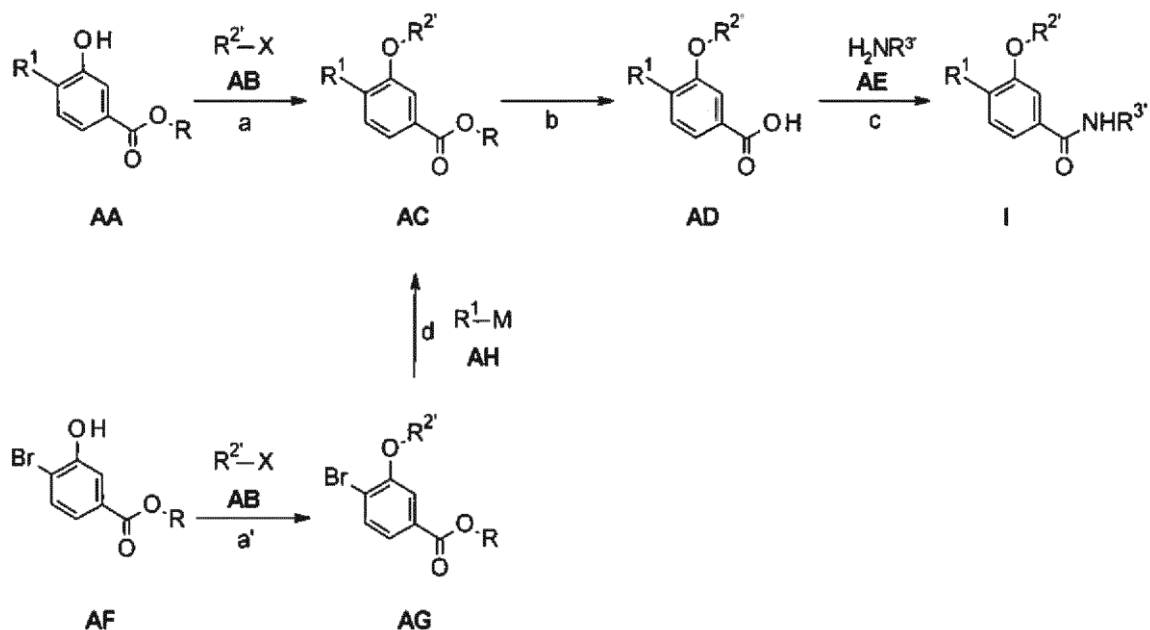
La preparación del compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado en el presente documento anteriormente a menos que se indique lo contrario. Con más detalle, los compuestos de fórmula (I) se pueden fabricar por los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas para un experto en la técnica. Además, para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a las reacciones descritas, véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2.^a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Se considera conveniente llevar a cabo las reacciones en presencia o ausencia de un disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Las reacciones descritas pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo las reacciones descritas en un intervalo de temperaturas entre -78 °C y reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de desde 0,5 h a varios días normalmente bastará para proporcionar los intermedios y compuestos descritos. La secuencia de reacción no se limita a la presentada en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, la secuencia de etapas de reacción se puede alterar libremente. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o bien se pueden preparar por procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, por procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, por los procedimientos sintéticos generales descritos a continuación.

En la siguiente descripción y esquemas, R¹-R⁸ tienen el significado como se define anteriormente a menos que se indique de otro modo.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 1, el compuesto **AA** se puede usar como material de partida (R = H, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3.^a edición). **AA** está comercialmente disponible, se describe en la literatura, se puede sintetizar por un experto en la técnica o bien es como se describe en la parte experimental.

Esquema 1



- 5 El compuesto **AC** se puede preparar a partir de **AA** por reacción con un derivado alcoxi o haloalcoxi adecuadamente sustituido $\text{R}^2\text{'-X}$ **AB** ($\text{R}^2\text{'}$ = ciclopropilmetilo, alquilo, haloalquilo; X = Cl, Br u otro grupo saliente adecuado) en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMF, en un intervalo de temperaturas que varía preferentemente de temperatura ambiente a 50 °C (etapa a).
- 10 La saponificación del éster de fórmula general **AC** ($\text{R} \neq \text{H}$) por procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (usando por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH acuoso en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente adecuado a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado) da lugar a un ácido de fórmula general **AD** (etapa b).
- 15 El compuesto **I** se puede preparar a partir del ácido **AD** y la correspondiente amina $\text{NH}_2\text{-R}^3\text{'}$ **AE** ($\text{NH}_2\text{-R}^3\text{'}$ es $\text{NH}_2\text{-C(R}^4\text{R}^5\text{)-R}^6$ o H-R^7) por reacciones de formación de enlace amida adecuadas (etapa c). Estas reacciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, se pueden emplear reactivos de acoplamiento como *N,N'*-carbonyldiimidazol (CDI), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), para influir en dicha transformación. Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, *N*-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente. Las aminas **AE** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien son como se describe en la parte experimental.
- 25

De forma alternativa, el compuesto **AF** se puede usar como material de partida (R = H, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito por ejemplo en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.ª edición). **AF** está comercialmente disponible, se describe en la literatura, se puede sintetizar por un experto en la técnica o bien es como se describe en la parte experimental.

30

El compuesto **AG** se puede preparar a partir de **AF** por reacción con un derivado alcoxi o haloalcoxi adecuadamente sustituido $\text{R}^2\text{'-X}$ **AB** ($\text{R}^2\text{'}$ = ciclopropilmetilo, alquilo, haloalquilo; X = Cl, Br u otro grupo saliente adecuado) en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMF, en un intervalo de temperaturas que varía preferentemente de temperatura ambiente a 50 °C (etapa a').

35

La conversión del compuesto **AG** en el compuesto **AC** se puede preparar acoplando una especie metálica de cicloalquilo adecuadamente sustituida $\text{R}^1\text{-M}$ **AH** (por ejemplo, un trifluoroborato $[\text{BF}_3]\text{-K}^+$, un ácido borónico B(OH)_2 o un éster de pinacol de ácido borónico) en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en una mezcla de disolventes inertes como tolueno/agua preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de disolventes (etapa d). De forma

40

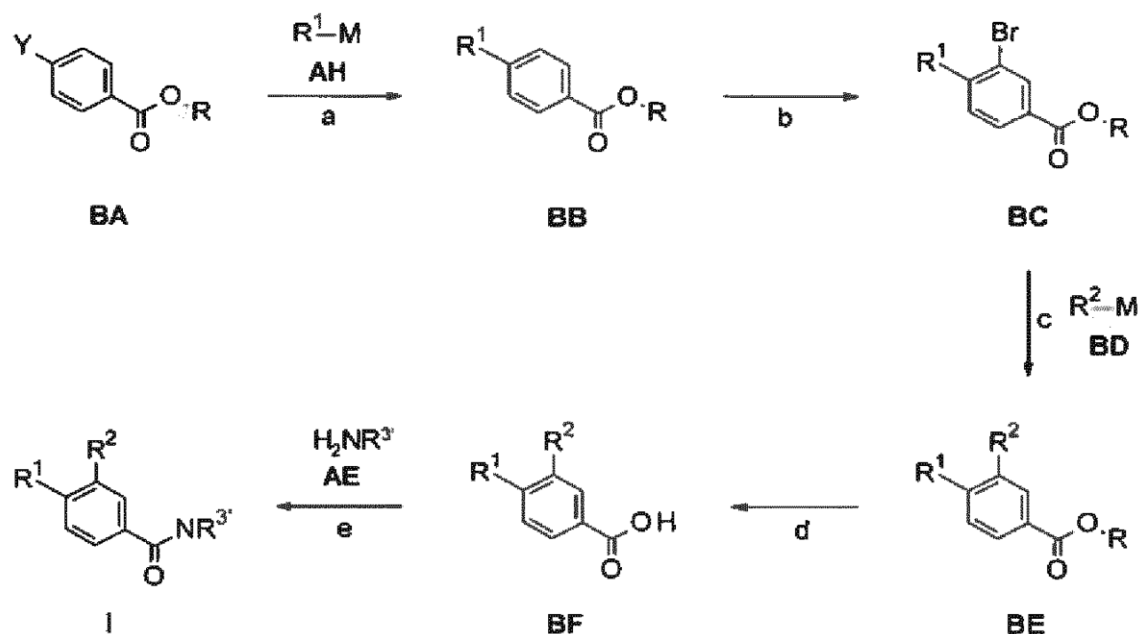
alternativa, el compuesto **AG** se puede convertir en derivados amino **AC** por tratamiento con una amina $R^1\text{-M}$ **AH** (M es H) aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica (etapa d), por ejemplo usando una reacción de aminación promovida por paladio con acetato de paladio(II)/2-(diciclohexilfosfino)bifenilo como sistema catalizador en presencia de una base tal como carbonato de potasio en dioxano en condiciones de reflujo.

Si uno de los materiales de partida, compuestos de fórmulas **AA**, **AB**, **AE**, **AF** o **AH**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (P) apropiados (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **AA** a **AH** contienen centros quirales, se pueden obtener fenilos de fórmula I como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o HPLC (quiral). Se pueden separar los compuestos racémicos, por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de las antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 2, el compuesto **BA** se puede usar como material de partida (Y = Br, I; R = H, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo u otro grupo protector adecuado descrito, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.ª edición). **BA** está comercialmente disponible, se describe en la literatura, se puede sintetizar por un experto en la técnica o bien es como se describe en la parte experimental.

Esquema 2



La conversión del compuesto **BA** en el compuesto **BB** se puede preparar acoplando una especie metálica de cicloalquilo adecuadamente sustituida $R^1\text{-M}$ **AH** (por ejemplo, un trifluoroborato $[\text{BF}_3]\text{-K}^+$, un ácido borónico $\text{B}(\text{OH})_2$ o un éster de pinacol de ácido borónico) o una amina $R^1\text{-M}$ **AH** (M = H) como se describe en la etapa d del esquema 1 (etapa a).

La brominación de fenilo **BB** siguiendo procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, por tratamiento con N-bromosuccinimida en presencia de ácido trifluoroacético a temperaturas alrededor de 50 °C, proporciona **BC** (etapa b).

El compuesto **BE** se puede preparar a partir de **BC** acoplando una especie metálica de arilo o heteroarilo adecuadamente sustituida $R^2\text{-M}$ de fórmula **BD** (etapa c), por ejemplo, una sal de organotrifluoroborato de potasio en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II)/butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas de entre 50 °C y la temperatura de ebullición del disolvente, o un ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico en presencia de

un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o complejos de cloruro de paladio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y una base tal como trietilamina, carbonato de sodio o fosfato de potasio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetoxietano. Opcionalmente, el compuesto **BD** ($M = H$) también puede ser una amina que se acopla a **BC** por procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica (etapa c), por ejemplo, usando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio/dimetilbis(difenilfosfinoxanteno) y una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como 1,4-dioxano, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente.

La saponificación del éster de fórmula general **BE** ($R \neq H$) por procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (usando por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH acuoso en tetrahidrofurano/etanol u otro disolvente adecuado a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado) da lugar a un ácido de fórmula general **BF** (etapa d).

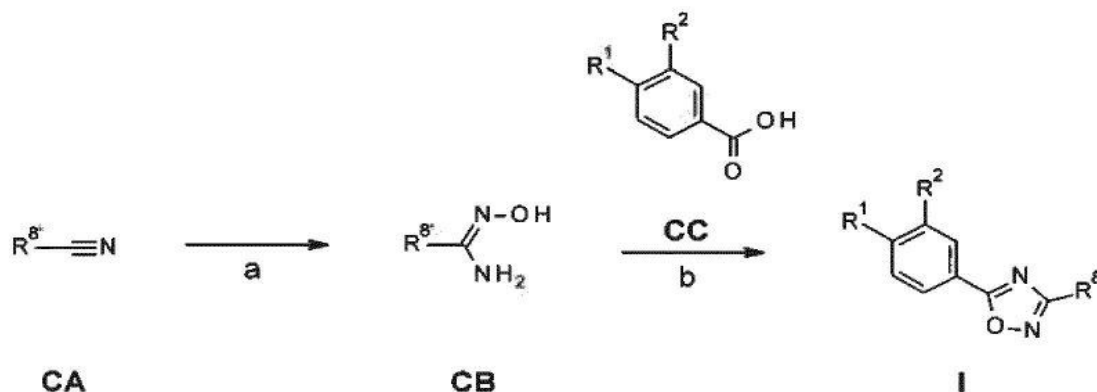
El compuesto **I** se puede preparar a partir del ácido **BF** y la correspondiente amina NH_2-R^3 **AE** (NH_2-R^3 es $NH_2-C(R^4R^5)-R^6$ o $H-R^7$) por reacciones de formación de enlace amida adecuadas (etapa e). Estas reacciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, se pueden emplear reactivos de acoplamiento como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), y hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), para influir en dicha transformación. Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, *N*-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente. Las aminas **AE** están comercialmente disponibles, se describen en la literatura, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o bien son como se describe en la parte experimental.

Si uno de los materiales de partida, compuestos de fórmulas **BA**, **AH**, **BD** o **AE**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (P) apropiados (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **BA** a **BF**, **AH** o **AE** contienen centros quirales, se pueden obtener fenilos de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o HPLC (quiral). Se pueden separar los compuestos racémicos, por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de las antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 3, el compuesto **CA** ($R^8 =$ alquilo) se puede usar como material de partida. **CA** está comercialmente disponible, se describe en la literatura, se puede sintetizar por un experto en la técnica o bien es como se describe en la parte experimental.

Esquema 3



El compuesto **CB** se pueden obtener haciendo reaccionar nitrilo **CA** con hidroxilamina aplicando procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica (etapa a), por ejemplo, por medio de reacción con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como etanol a temperaturas entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente a temperatura

ambiente.

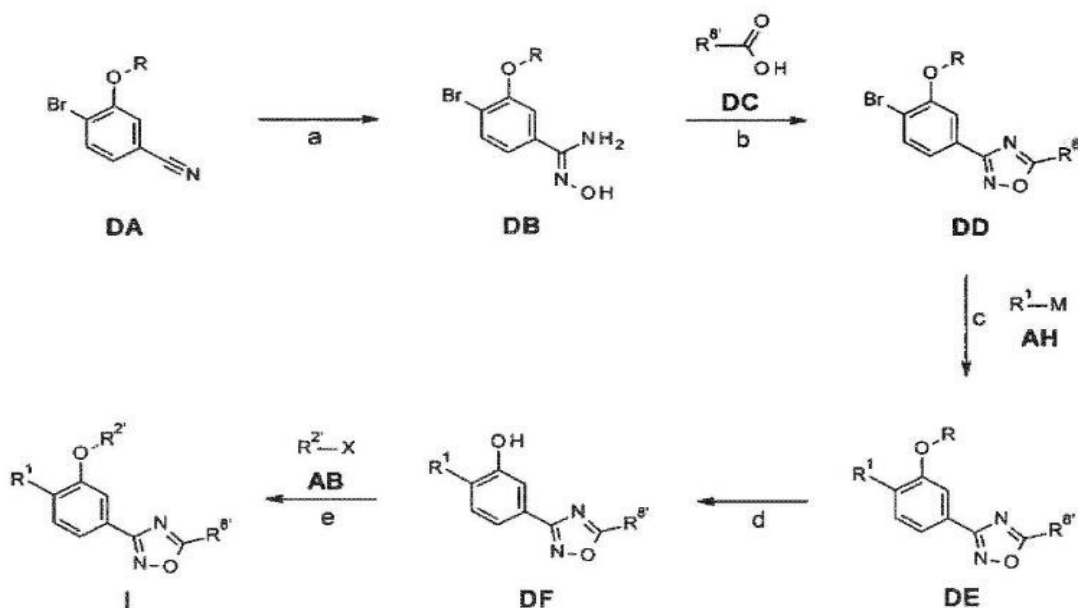
La condensación del ácido **CB** (idéntico al compuesto **AD** en el esquema 1 o compuesto **BF** en el esquema 2) con hidroxilamina amida **CB** por ejemplo, en presencia de carbonildiimidazol en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a temperaturas alrededor de 100 °C proporciona el compuesto **I** (etapa b).

Si uno de los materiales de partida, compuesto de fórmulas **CC**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (P) apropiados (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **CA** a **CC** contienen centros quirales, se pueden obtener fenilos de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o HPLC (quiral). Se pueden separar los compuestos racémicos, por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de las antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

Siguiendo el procedimiento de acuerdo con el esquema 4, el compuesto **DA** se puede usar como material de partida (R = metilo u otro grupo protector adecuado descrito por ejemplo en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.ª edición). **DA** está comercialmente disponible, se describe en la literatura, se puede sintetizar por un experto en la técnica o bien es como se describe en la parte experimental.

Esquema 4



El compuesto **DB** se puede preparar a partir de **DA** por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de base tal como trietilamina en un disolvente tal como etanol de forma similar al procedimiento descrito en la etapa a del esquema 3 (etapa a).

La ciclación del compuesto **DB** en el compuesto **DD** se puede realizar por procedimientos de acoplamiento de amida conocidos para un experto en la técnica, con el ácido carboxílico comercialmente disponible adecuadamente sustituido **DC** (R⁸ = alquilo), seguido de calentamiento para ciclar en el anillo oxadiazol en un disolvente de punto de ebullición alto tal como DMF por ejemplo, de forma análoga al procedimiento descrito en la etapa b del esquema 3 (etapa b).

La conversión del compuesto **DD** en el compuesto **DE** se puede preparar acoplando una especie metálica de cicloalquilo adecuadamente sustituida R¹-M **AH** (por ejemplo, un trifluoroborato [BF₃]⁻K⁺, un ácido borónico B(OH)₂ o un éster de pinacol de ácido borónico) en presencia de un catalizador adecuado, en particular un catalizador de paladio y más en particular mezclas de acetato de paladio(II)/trifenilfosfina o butil-1-adamantilfosfina y una base tal como carbonato de cesio en una mezcla de disolventes inertes como

tolueno/agua preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de disolventes (etapa c). De forma alternativa, el compuesto **DD** se puede convertir en derivados amino **DE** por tratamiento con una amina R^1 -M **AH** (M es H) aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica (etapa c), por ejemplo usando una reacción de aminación promovida por paladio con acetato de paladio(II)/2-(diciclohexilfosfina)bifenilo como sistema catalizador en presencia de una base tal como carbonato de potasio en dioxano en condiciones de reflujo.

El compuesto **DE** se puede convertir en el correspondiente compuesto fenol **DF** aplicando procedimientos de desprotección conocidos para un experto en la técnica, tal como ácidos fuertes de Lewis (por ejemplo, BBr_3) en un disolvente adecuado como diclorometano a temperatura ambiente para R igual a metilo (etapa d).

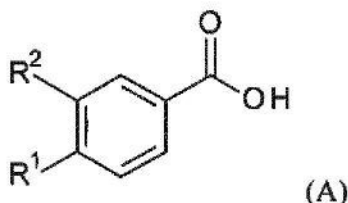
El compuesto **I** se puede preparar a partir de **DF** por reacción con un derivado alcoxi o haloalcoxi adecuadamente sustituido R^2-X **AB** (R^2 = ciclopropilmetilo, alquilo, haloalquilo; X = Cl, Br u otro grupo saliente adecuado) en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, en un disolvente tal como DMF, en un intervalo de temperaturas que varía preferentemente de temperatura ambiente a 50 °C (etapa a).

Si uno de los materiales de partida, compuestos de fórmulas **DC**, **AH** o **AB**, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (P) apropiados (como se describe por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.ª edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmulas **DC** a **DF**, **AH** o **AB** contienen centros quirales, se pueden obtener fenilos de fórmula **I** como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o HPLC (quiral). Se pueden separar los compuestos racémicos, por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de las antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

Por tanto, la invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende una de las siguientes etapas:

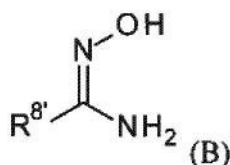
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



en presencia de $H_2N-C(R^4R^5)-R^6$, un agente de acoplamiento y una base, en la que R^2 es ciclopropilmetoxi, alcoxi o haloalcoxi;

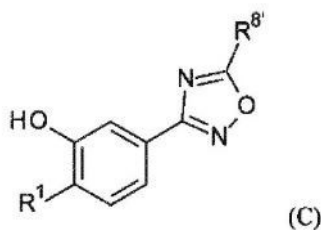
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (A) como se define anteriormente en presencia de $H-R^7$, un agente de acoplamiento y una base, en la que R^2 es ciclopropilmetoxi, alcoxi o haloalcoxi;

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (A) como se define anteriormente en presencia de un compuesto de fórmula (B)



y carbonodiimidazol, en la que R^8 es metilo o terc-butilo; o

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



en presencia de R^2-X , en la que R^2 es ciclopropilmetilo, alquilo o haloalquilo, R^8 es metilo o *terc*-butilo y X es un grupo saliente.

En las etapas (a) y (b), el agente de acoplamiento es, por ejemplo, *N,N*-carbonil-diimidazol (CDI), *N,N*-díciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (HBTU). La base es, por ejemplo, *N*-metilmorfolina. Un procedimiento conveniente es usar, por ejemplo, HBTU y una base, por ejemplo, *N*-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida a temperatura ambiente.

En la etapa (d), el grupo saliente es, por ejemplo, cloro o bromo.

La invención también se refiere en particular a:

un compuesto de fórmula (I) para su uso como sustancia terapéuticamente activa;

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte; y

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

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

La invención en particular se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o profilaxis de retinopatía diabética, oclusión de vena retiniana o uveítis.

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

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de forma consecuente con la buena práctica médica. Los factores que se deben tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo

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

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

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

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

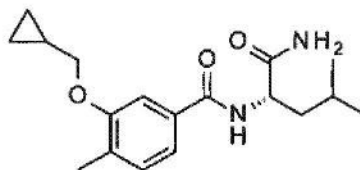
Ejemplos

Abreviaturas

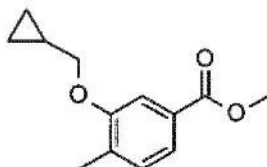
EM = espectrometría de masas; EI = ionización electrónica; ESI = electropulverización; CAN = número de registro CAS; CDI = 1,1'-carbonil-diimidazol; DCM = diclorometano; DIEA = *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetil-sulfóxido; EtOAc = acetato de etilo; HPLC = CL = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; iPrOAc = acetato de isopropilo; TBME = éter metil-*tert*-butílico; TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio; THF = tetrahidrofurano; tlc = cromatografía en capa fina.

Ejemplo 1

N-[(2S)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzamida



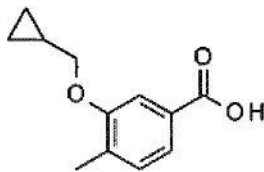
a) 3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzoato de metilo



Se disolvió 3-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (CAN 3556-86-3; 1 g, 6,02 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron (bromometil)ciclopropano (CAN 7051-34-5, 894 mg, 579 μ l, 6,62 mmol) y carbonato de potasio (1,66 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se vertió en 25 ml de HCl 1 M y se extrajo con iPrOAc (2 $\times$ 25 ml). Las capas orgánicas se lavaron con hielo/salmuera (2 $\times$ 20 ml), se secó sobre N_2SO_4 y se concentró a vacío para dar 1,1 g de un aceite amarillo claro. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, heptano del 0 al 10 %/iPrOAc) para dar 880 mg (3,99 mmol, 66 %) del compuesto del

título como aceite incoloro. EM: $m/e = 221,3 [M+H]^+$.

b) ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzoico



5

Se disolvió 3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzoato de metilo (880 mg, 4 mmol) en THF (8,8 ml) y agua (4,4 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (201 mg, 4,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 h a temperatura ambiente, se vertió en HCl 1 M (100 ml) y se extrajo con iPrOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con hielo/agua/NaCl sat. (3×100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar 830 mg (4 mmol, cuant.) del compuesto del título como sólido incoloro. EM = 204,9 $[M-H]^-$.

10

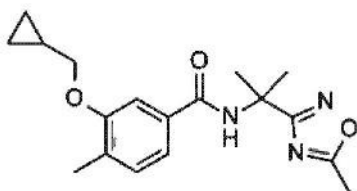
c) *N*-[(2*S*)-1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il]-3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzamida

Una mezcla de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzoico (20 mg, 97,0 μmol), clorhidrato de (R)-2-amino-4-metilpentanamida (CAN 80970-09-8; 17,8 mg, 107 μmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (73,7 mg, 194 μmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (37,6 mg, 50,8 μl , 291 μmol) en DMF (235 μl) se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl 1 M/hielo/agua (1×20 ml), se extrajo con iPrOAc (2×25 ml) y se lavó con hielo/agua (2×25 ml) hasta pH 6. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El material bruto se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, heptano/iPrOAc 1:2), se eluyó con iPrOAc, se separó por filtración y se evaporó para dar 21 mg del compuesto del título. EM: 319,1 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 2

3-(ciclopropilmetoxi)-4-metil-*N*-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida



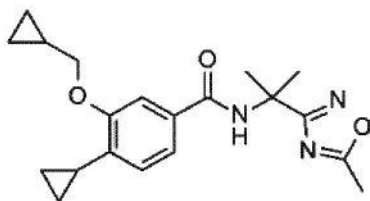
Una mezcla de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzoico (ejemplo 1b; 20 mg, 97,0 μmol), clorhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (CAN 1240526-27-5; 17,2 mg, 97,0 μmol), TBTU (46,7 mg, 145 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (62,7 mg, 83,0 μl , 485 μmol) en DMF (647 μl) se agitó en argón durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de hielo/agua, se extrajo con iPrOAc (2×40 ml) y se lavó con 30 ml agua helada/salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar 45 mg de un aceite marrón claro. El material bruto se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, iPrOAc) y se eluyó con iPrOAc/DCM 1:1 para dar 28 mg del compuesto del título como un sólido blanco. EM: 330,1 $[M+H]^+$.

30

35

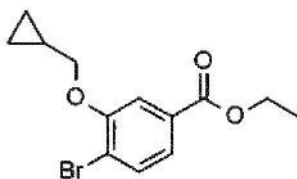
Ejemplo 3

4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-*N*-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida



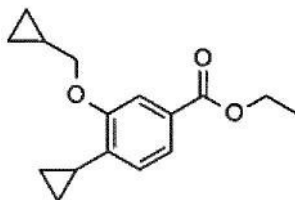
a) éster etílico del ácido 4-bromo-3-ciclopropilmetoxi-benzoico

45



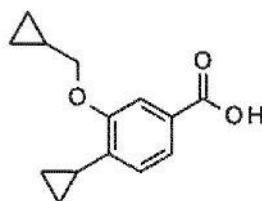
Una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de etilo (CAN 33141-66-1; 4,85 g, 19,8 mmol) (bromometil)ciclopropano (CAN 7051-34-5, 3,21 g, 2,27 ml, 23,7 mmol) y carbonato de potasio (6,56 g, 47,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se calentó a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (200 ml) y se extrajo con iPrOAc (2 × 200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con hielo/NaCl sat. (2 × 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 6,35 g de un líquido amarillo claro. Se purificaron 500 mg por cromatografía ultrarrápida para dar 293 mg del compuesto del título como líquido incoloro. EM: 301,0 [M+H]⁺.

b) 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoato de etilo



Se combinaron acetato de paladio(II) (7,5 mg, 33,4 μmol), butil-1-adamantilfosfina (18,0 mg, 50,1 μmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (CAN 1065010-87-8; 250 mg, 1,69 mmol) y carbonato de cesio (1,63 g, 5,01 mmol) para dar un sólido blanco. A este sólido se le añadió una solución de éster etílico del ácido 4-bromo-3-ciclopropilmetoxi-benzoico (500 mg, 1,67 mmol) en tolueno (12,6 ml) y agua (1,4 ml) (se evacuó y se lavó con argón) a través de una membrana de goma. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el producto bruto se diluyó con H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de hielo/salmuera y se extrajo con iPrOAc (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hielo/salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con un gradiente de heptano/iPrOAc para dar 283 mg del compuesto del título. EM: m/e = 261,3 [M+H]⁺.

c) ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico



Se combinaron 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoato de etilo (311 mg, 1,19 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (60,2 mg, 1,43 mmol) se combinaron con THF (2,5 ml) y agua (625 μl) para dar una solución amarilla que se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió hidrato de hidróxido de litio (60,2 mg, 1,43 mmol) y se continuó la agitación durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua/NaOH 1 N (20 ml) y se extrajo con TBME (2 × 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 49 mg de un aceite amarillo. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (3 ml). Se formó un precipitado que se separó por filtración para dar 166 mg de un sólido marrón claro. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 × 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con hielo/agua (20 ml), se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 20 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. EM(ESI): m/e = 231,3 [M-H]⁻.

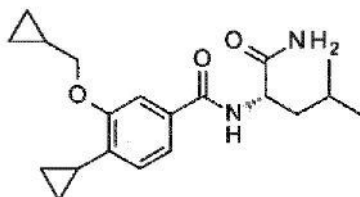
d) 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida

Una mezcla de ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (10 mg, 43,1 μmol), clorhidrato de 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (CAN 1240526-27-5; 8,41 mg, 47,4 μmol), TBTU (20,7 mg, 64,6 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (27,8 mg, 36,8 μl, 215 μmol) en DMF (287 μl) se agitó en argón durante 18 h a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de hielo/agua y se extrajo con iPrOAc (2 × 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con 30 ml de hielo/agua/salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 45 mg de un aceite marrón. El material bruto se purificó por TLC prep. (gel de sílice, 2 mm, iPrOAc) y se eluyó en DCM/iPrOAc 1:1 para dar 6 mg del compuesto del título como sólido amarillo claro. EM: 356,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

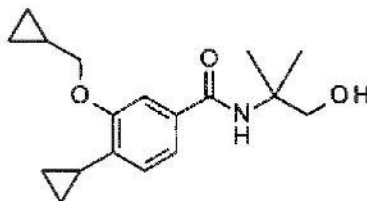
N²-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-L-leucinamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico y clorhidrato de (S)-2-amino-4-metilpentanamida (CAN 10466-61-2) como materiales de partida, y se purificó directamente por HPLC preparativa sin ningún tratamiento complementario. EM (ESI, *m/z*): 345,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

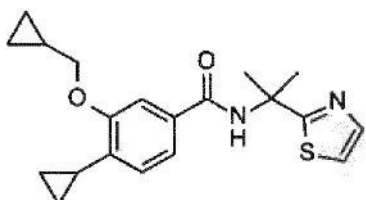
4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (CAN 124-68-5) como materiales de partida, y se purificó directamente por HPLC preparativa sin ningún tratamiento complementario. EM (ESI, *m/z*): 304,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

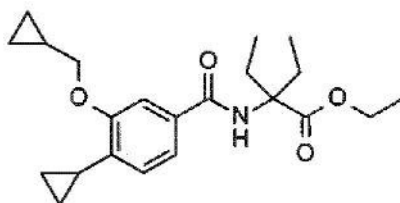
4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico y 2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-amina (CAN 1082393-38-1) como materiales de partida. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de hielo/agua, se extrajo con iPrOAc (2 × 30 ml) y se lavó con 20 ml de hielo/agua/salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 29 mg de un sólido amarillo claro. El material bruto se purificó por TLC prep. (gel de sílice, 2 mm, heptano/iPrOAc, 1:1) y se eluyó en DCM/iPrOAc 1:1 para dar 15 mg del compuesto del título como un sólido blanco. EM (ESI, *m/z*): 357,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

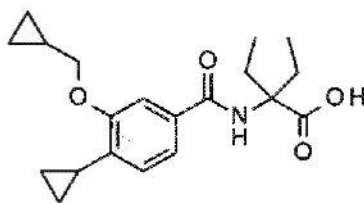
2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamido]-2-etilbutanoato de etilo



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutanoato de etilo (CAN 1135219-29-2) como materiales de partida. La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente, se vertió sobre HCl 1 M/hielo/agua/salmuera (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavó con hielo/agua/salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 122 mg de un sólido amarillo. El material bruto se purificó por TLC prep. (gel de sílice, 2 × 2,0 mm, heptano/EtOAc 4:1) y se eluyó en DCM/EtOAc 1:1 para dar 30 mg del compuesto del título como un sólido blanco. EM: 374,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

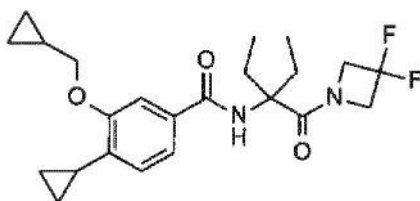
ácido 2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamido]-2-etilbutanoico



Una mezcla de 2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamido]-2-etilbutanoato de etilo (ejemplo 7; 25 mg, 66,9 μmol) e hidróxido de sodio (268 μl, 268 μmol) en THF (266 μl) y MeOH (266 μl) se agitó a 100 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua/salmuera/HCl 1 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua/salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 22 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 344,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 9

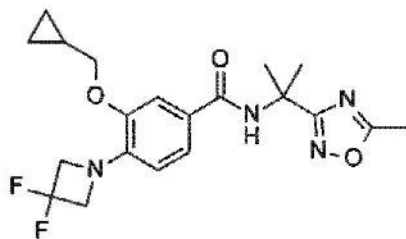
4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-(3,3-difluoroacetidin-1-carbonil)pentan-3-il]benzamida



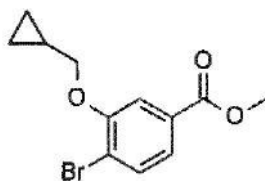
Una mezcla de ácido 2-(4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamido)-2-etilbutanoico (ejemplo 8; 12 mg, 34,7 μmol), clorhidrato de 3,3-difluoroacetidina (CAN 288315-03-7; 5,4 mg, 41,7 μmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (10,6 mg, 69,5 μmol) y DIEA (18 mg, 23,8 μl, 139 μmol) en DMF (120 μl) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada/salmuera/1 ml de HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua/salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 22 mg de un sólido amarillo claro. El material bruto se purificó por TLC prep. (gel de sílice, 1 mm, heptano/EtOAc 1:1) y se eluyó en DCM/EtOAc 1:1 para dar 7 mg del compuesto del título como un sólido blanco. 421,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida



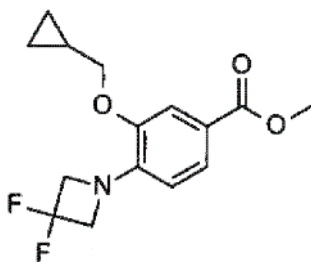
a) éster metílico del ácido 4-bromo-3-ciclopropilmetoxi-benzoico



5

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3a, usando 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (CAN 106291-80-9) y (bromometil)ciclopropano (CAN 7051-34-5). EM: 285,0 [M+H]⁺.

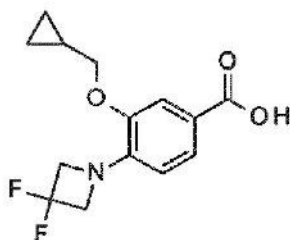
10 b) éster metílico del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(3,3-difluoro-acetidin-1-il)-benzoico



15 Se disolvió 4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)benzoato de metilo (500 mg, 1,75 mmol) en tolueno (28 ml). Se añadieron clorhidrato de 3,3-difluoroacetidina (CAN 288315-03-7; 250 mg, 1,93 mmol), carbonato de cesio (1,43 g, 4,38 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (76,4 mg, 123 μmol) y acetato de paladio (II) (19,7 mg, 87,7 μmol) en argón. La mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (40 ml). La mezcla se vertió sobre agua helada/HCl 1 N/salmuera (80 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron de nuevo con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía FlashMaster (gel de sílice, 50 g, gradiente de EtOAc en heptano).

20

c) ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoico



25

Se combinó 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoato de metilo (356 mg, 1,2 mmol) con tetrahidrofurano (21 ml) y agua (7 ml) para dar una solución incolora. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (151 mg, 3,59 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó en condiciones de reflujo durante 24 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (pH=2) y se extrajo con TBME (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 320 mg del compuesto del título como sólido blanquecino. EM: 284,3 [M+H]⁺.

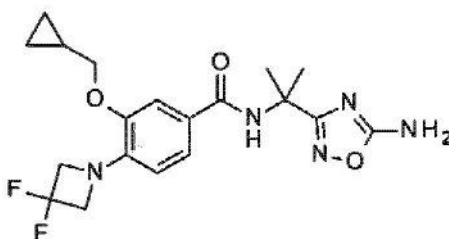
30

d) 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida

Una mezcla de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoico (50 mg, 177 μ mol), DIEA (114 mg, 154 μ l, 883 μ mol), TBTU (62,3 mg, 194 μ mol) y 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (CAN 1153831-97-0; 27,4 mg, 194 μ mol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentración a vacío (alto vac., 40 °C, 30 min), el residuo se disolvió en EtOAc (3 ml). Se añadió NaOH 2 N. La mezcla se agitó durante 1 minuto y se vertió en una columna Varian chemElut de 10 g. Después de 10 minutos, la columna se lavó con EtOAc (40 ml) y la solución se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10 g, gradiente de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título. EM: 407,18 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

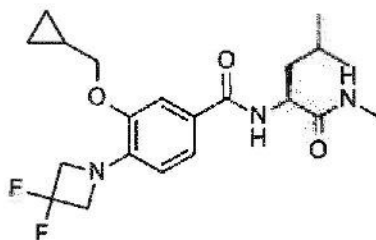
N-[2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 10d, usando ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoico (ejemplo 10c) y cloruro de 1-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-metil-etil-amonio (CAN 1415899-80-7) como materiales de partida. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío. El residuo se agitó con EtOAc (3 ml). Se añadió NaOH 2 N. Se añadió metanol (1 ml) a la capa de EtOAc para disolver el sólido después de la separación. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se agitó con EtOAc a reflujo y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. El compuesto del título en precipitación se recogió por filtración. EM: 408,18 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

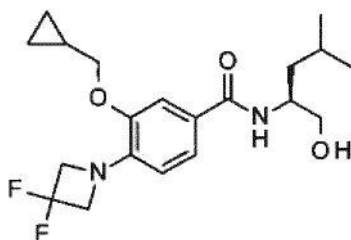
N²-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoil]-N-metil-L-leucinamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 10d, usando ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoico (ejemplo 10c) y clorhidrato de (S)-2-amino-N,4-dimetilpentanamida (CAN 99145-71-8) como materiales de partida. El producto bruto se concentró a vacío (alto vacío, 40 °C). El residuo se disolvió en EtOAc (3 ml). Se añadió NaOH 2 N. La mezcla se agitó durante 1 minuto y se vertió en una columna Varian chemElut de 10 g. Después de 10 minutos, la columna se lavó con EtOAc (40 ml). La mezcla bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10 g, gradiente de EtOAc en heptano) para dar 35 mg del compuesto del título como un sólido blanco. EM: 410,22 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

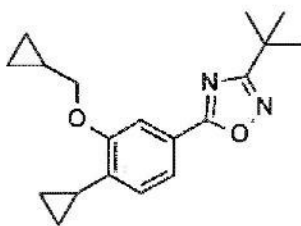
3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-N-[(2S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il]benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 10d, usando ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoico (ejemplo 10c) y (S)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (CAN 7533-40-6) como materiales de partida. La mezcla bruta se concentró a vacío (alto vac., 40 °C). El residuo se disolvió en EtOAc (3 ml), se añadió NaOH 2 N. La solución se agitó 1 minuto y se vertió en una columna Varian chemElut de 10 g. Después de 10 minutos, la columna se lavó con EtOAc (40 ml). El disolvente se evaporó a vacío y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10 g, gradiente de EtOAc en heptano) para dar 37 mg del compuesto del título como un sólido blanco. EM: 383,21 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

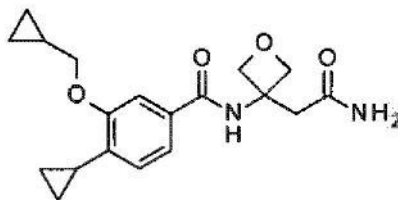
3-terc-butil-5-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



A una solución de ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c; 15 mg, 64,6 μmol) en DMF seco (0,643 ml) se le añadió CDI (15,7 mg, 96,9 μmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió (E)-N'-hidroxipivalimidamida (CAN 1240301-71-6; 11,3 mg, 96,9 μmol) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 1 h. La temperatura se elevó a 100 °C. Después de 72 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente por HPLC preparativa sin ningún tratamiento complementario para dar 13 mg del compuesto del título. EM (ESI) m/e = 313,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

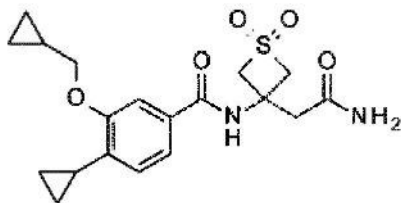
N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c) y 2-(3-amino-oxetan-3-il)-acetamida (CAN 1417638-25-5) como materiales de partida en presencia de DIEA en THF. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua/HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hielo/agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 22 mg de un sólido blanco. El material bruto se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, 1,0 mm, heptano/EtOAc 1:1) y se eluyó en CH₂Cl₂/EtOAc 1:1 para dar 10 mg del compuesto del título como un sólido blanco. EM(ESI): m/e = 345,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

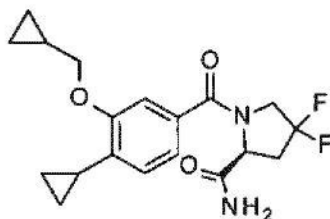
N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (CAN 1613239-56-7) como materiales de partida. La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua/HCl 1 M (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua/salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 39 mg de un sólido blanquecino. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 18 mg del compuesto del título. EM (ESI) m/e = 393,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

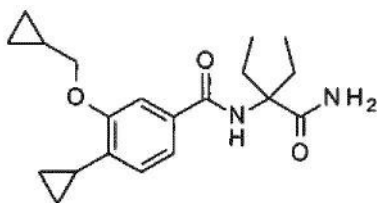
1-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c) y (2S)-4,4-difluoroprolinamida (CAN 719267-96-6) como materiales de partida en presencia de DIEA en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua/HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 11 mg de aceite incoloro. El material bruto se purificó por TLC (gel de sílice, heptano/EtOAc 1:1) y se eluyó en CH₂Cl₂/EtOAc 1:1 para dar 4 mg del compuesto del título como aceite incoloro. EM(ESI): m/e = 365,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

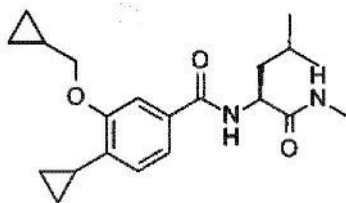
N-(3-carbamoylpentan-3-il)-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c) y clorhidrato de 2-amino-2-etilbutiramida (CAN 17704-75-5) como materiales de partida en presencia de DIEA en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/agua/HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 24 mg de un sólido blanco. El material bruto se purificó por TLC prep. (gel de sílice, 1,0 mm heptano/EtOAc 1:1) y se eluyó en CH₂Cl₂/EtOAc 1:1 para dar 11 mg del compuesto del título como un sólido blanco. EM(ESI): m/e = 345,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

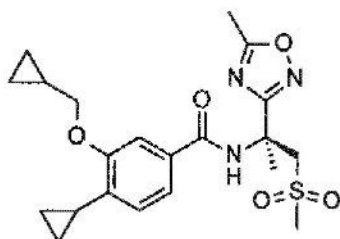
N²-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-N-metil-L-leucinamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c) y clorhidrato de (S)-2-amino-N,4-dimetilpentanamida (CAN 99145-71-8) como materiales de partida en presencia de DIEA en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/agua/HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por HPLC para dar 11 mg del compuesto del título como un sólido blanco. EM(ESI): m/e = 359,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

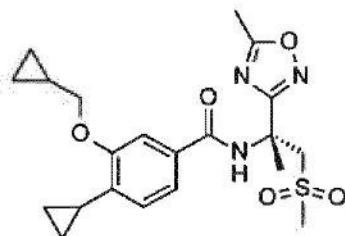
4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(2S)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c) y (S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-amina (CAN 1613239-21-6) como materiales de partida en presencia de DIEA en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 d a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/HCl 0,1 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua helada/salmuera (25 ml) hasta pH 6, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar 34 mg de un líquido naranja. El material bruto se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, heptano/AcOEt 1:2) y se eluyó con EtOAc para dar 6 mg del compuesto del título. EM (ESI) m/e = 434,3 [M+H]⁺.

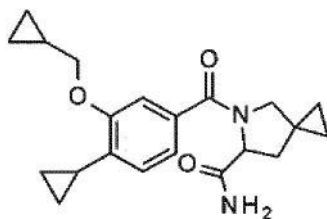
Ejemplo 21

4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(2R)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida

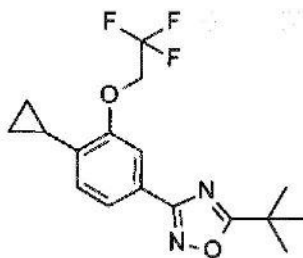


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c) y (R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-amina (CAN 1613239-20-5) como materiales de partida en presencia de DIEA en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 d a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/HCl 0,1 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua/salmuera (25 ml) hasta pH 6, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, 2,0 mm, heptano/AcOEt 1:2) y se eluyó con EtOAc para dar 10 mg del compuesto del título. EM (ESI) m/e = 434,3 [M+H]⁺.

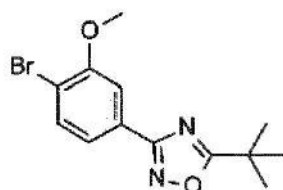
Ejemplo 22

5-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 3d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoico (ejemplo 3c) y clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida (CAN 1613115-26-6) como materiales de partida en presencia de DIEA en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/HCl 0,1 N (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con hielo/agua/salmuera (25 ml) hasta pH 6, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC prep. para dar 5 mg del compuesto del título. EM (ESI) m/e = 355,3 [M+H]⁺.

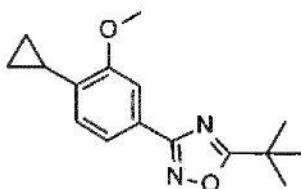
Ejemplo 23**5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol****a) (Z)-4-bromo-N'-hidroxi-3-metoxibencimidamida**

A una solución de 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo (CAN 120315-65-3; 700 mg, 3,3 mmol) en EtOH (16,5 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (344 mg, 4,95 mmol) y trietilamina (920 µl, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió DCM (60 ml) y la mezcla se lavó con solución sat. ac. de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. EM (ESI) m/e = 247,1 [M+H]⁺.

b) 3-(4-bromo-3-metoxifenil)-5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol

A una solución de (Z)-4-bromo-N'-hidroxi-3-metoxibencimidamida (875 mg, 3,39 mmol) en DMF seco (22,6 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo (543 μ l, 4,41 mmol) y trietilamina (946 μ l, 6,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La temperatura se incrementó hasta 110 °C y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO₃ y las capas se separaron. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía en columna en gel de sílice usando MPLC ISCO con un gradiente de heptano/acetato de etilo proporcionó el compuesto del título. EM (ESI) m/e = 311,1 [M+H]⁺.

c) 5-*terc*-butil-3-(4-ciclopropil-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de 3-(4-bromo-3-metoxifenil)-5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol (380 mg, 1,22 mmol) en tolueno/agua (5,4 ml/0,7 ml) se le añadió ciclopropiltrifluoroborato de potasio (217 mg, 1,47 mmol), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,048 mmol), carbonato de cesio (995 mg, 3,05 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (26 mg, 0,073 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando MPLC ISCO con un gradiente de heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. EM (ESI) m/e = 273,2 [M+H]⁺.

d) 5-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-ciclopropilfenol



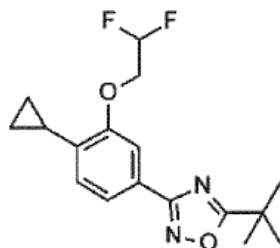
A una solución de 5-*terc*-butil-3-(4-ciclopropil-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (300 mg, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4,5 ml) en una atmósfera de argón se le añadió una solución 1,0 M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (1,65 ml, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se desactivó por adición de agua y se agitó durante 10 min. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 255 mg del compuesto del título. EM (ESI) m/e = 259,2 [M+H]⁺.

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

A una solución de 5-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-ciclopropilfenol (44 mg, 0,17 mmol) en DMF seco (1,1 ml) se le añadió carbonato de cesio (166 mg, 0,511 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (CAN 6226-25-1; 35 μ l, 0,256 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente se siguió de cromatografía en columna en sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título como aceite viscoso incoloro. EM (ESI) m/e = 341,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

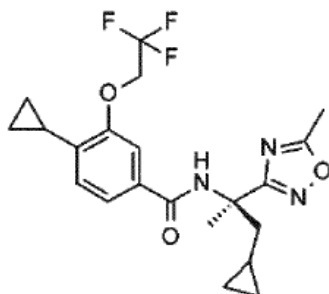
5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



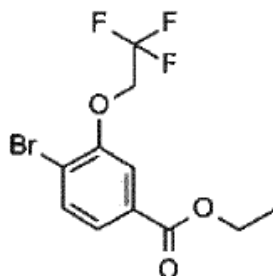
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 23e, usando 5-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-ciclopropilfenol (ejemplo 23d) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (CAN 74427-22-8) como materiales de partida para dar un aceite viscoso incoloro. EM (ESI) $m/e = 323,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 25

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

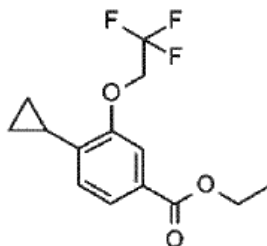


a) 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo



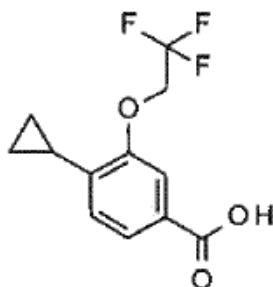
A una solución de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de etilo (CAN 33141-66-1; 2,09 g, 8,53 mmol) en DMF (57 ml) se le añadieron carbonato de cesio (8,34 g, 25,6 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (CAN 6226-25-1; 1,28 ml, 9,38 mmol). La reacción se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se llevó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar 2,7 g del compuesto del título. EM $m/e = 326 [M]^+$.

b) 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo



A una solución de 4-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo (2,46 g, 7,52 mmol) en tolueno/agua (33 ml/4,4 ml) se le añadió ciclopropiltrifluoroborato de potasio (1,34 g, 9,02 mmol), acetato de paladio (II) (67,5 mg, 0,301 mmol), carbonato de cesio (6,13 g, 18,8 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (162 mg, 0,451 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. Se añadieron acetato de etilo y solución sat. ac. de NaHCO₃. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título. EM (ESI) m/e = 289,2 [M+H]⁺.

c) ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico



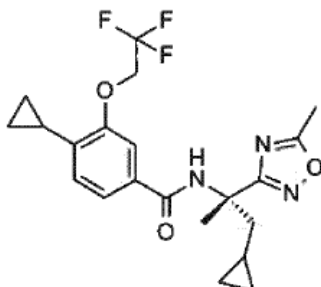
A una solución de 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo (1,635 g, 5,67 mmol) en dioxano/agua 1/1 (38 ml) se le añadió LiOH × H₂O (476 mg, 11,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadieron solución acuosa de HCl 1 M y acetato de etilo/etanol (3/1). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando MPLC ISCO con un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título. EM (ESI) m/e = 259,1 [M-H]⁺.

d) (-)-4-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

A una solución de ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (100 mg, 0,384 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió DIEA (134 µl, 0,769 mmol) y TBTU (148 mg, 0,461 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió clorhidrato de α-(ciclopropilmetil)-α,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1415900-39-8; 92 mg, 0,423 mmol) y se continuó la agitación durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo. Los enantiómeros se separaron por HPLC prep. quiral para dar el compuesto del título. EM (ESI) m/e = 424,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

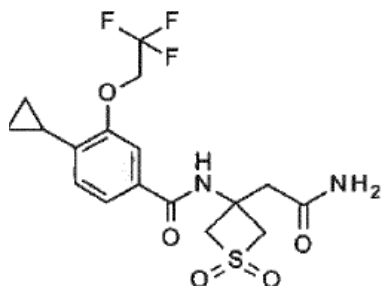
(+)-4-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 25d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c) y clorhidrato de α-(ciclopropilmetil)-α,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina, (CAN 1415900-39-8) como materiales de partida. Los enantiómeros se separaron por HPLC prep. quiral para dar el compuesto del título. EM (ESI) m/e = 424,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

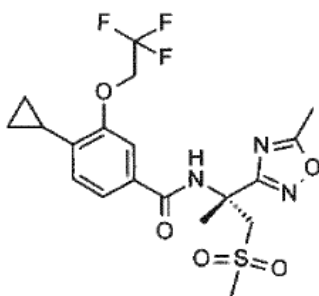
N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 25d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c) y 2-(3-amino-1,1-dioxo-tietan-3-il)acetamida (CAN 1613239-56-7) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 421,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 28

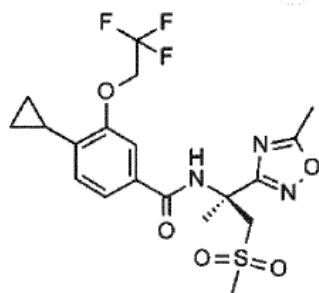
4-ciclopropil-N-[(2R)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 25d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c) y (R)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-amina (CAN 1613239-20-5) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 462,2 [M+H]^+$.

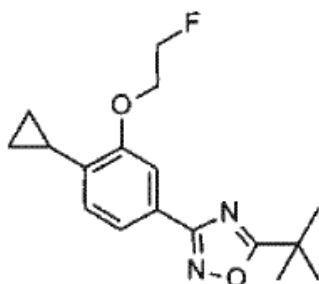
Ejemplo 29

4-ciclopropil-N-[(2S)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

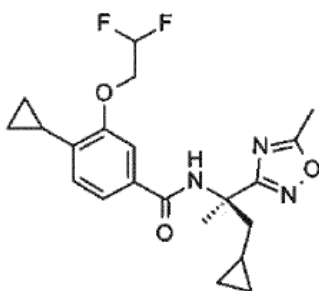


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 25d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c) y (S)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(metilsulfonil)propan-2-amina (CAN 1613239-21-6) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 462,2 [M+H]^+$.

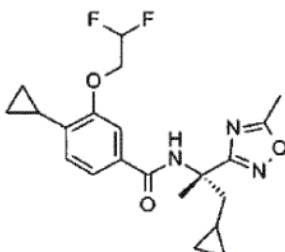
Ejemplo 30

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

- 5 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 23e, usando 5-(5-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-ciclopropilfenol (ejemplo 23d) y 1-fluoro-2-yodoetano (CAN 762-51-6) como materiales de partida. EM (ESI) $m/e = 305,2 [M+H]^+$.

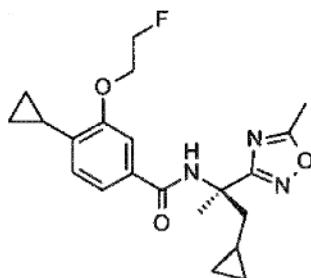
Ejemplo 31**(-)-4-ciclopropil-N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2-difluoroetoxi)benzamida**

15 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 25d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2,2-difluoroetoxi)benzoico, preparado previamente de forma análoga al ejemplo 25 usando 4-bromo-3-hidroxibenzoato de etilo (CAN 33141-66-1) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (CAN 74427-22-8) en etapa la a, y clorhidrato de α -(ciclopropilmetil)- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1415900-39-8) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar una mezcla de enantiómeros. La separación de los enantiómeros por HPLC prep. quiral proporcionó el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 406,2 [M+H]^+$.

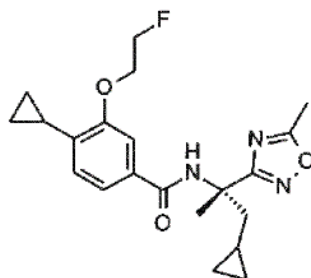
Ejemplo 32**(+)-4-ciclopropil-N-(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il)-3-(2,2-difluoroetoxi)benzamida**

30 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 31, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2,2-difluoroetoxi)benzoico y clorhidrato de α -(ciclopropilmetil)- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1415900-39-8) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar una mezcla de enantiómeros. La separación de los enantiómeros por HPLC prep. quiral proporcionó el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 406,2 [M+H]^+$.

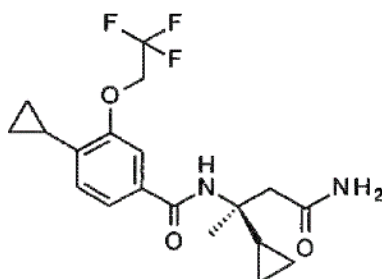
Ejemplo 33

(-)-4-ciclopropil-N-[(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 25d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoico, preparado previamente de forma análoga al ejemplo 25 usando 4-bromo-3-hidroxibenzoato de etilo (CAN 33141-66-1) y 1-fluoro-2-yodoetano (CAN 762-51-6) en la etapa a, y clorhidrato de α -(ciclopropilmetil)- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1415900-39-8) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar una mezcla de enantiómeros. La separación de los enantiómeros por HPLC prep. quiral proporcionó el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 388,2 [M+H]^+$.

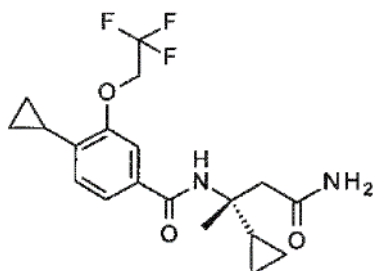
Ejemplo 34**(+)-4-ciclopropil-N-[(1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida**

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 33, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoico y clorhidrato de α -(ciclopropilmetil)- α ,5-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-metanamina (CAN 1415900-39-8) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar una mezcla de enantiómeros. La separación de los enantiómeros por HPLC prep. quiral proporcionó el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 388,2 [M+H]^+$.

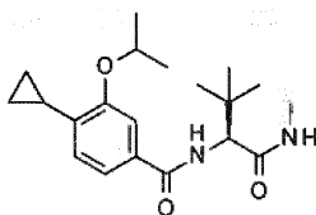
Ejemplo 35**(-)-N-[4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 25d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (CAN 1534510-01-4) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar una mezcla de enantiómeros. La separación de los enantiómeros por HPLC prep. quiral proporcionó el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 385,2 [M+H]^+$.

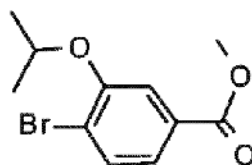
Ejemplo 36

(+)-N-[4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 25d, usando ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c) y 3-amino-3-ciclopropil-butanamida (CAN 1534510-01-4) como materiales de partida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo para dar una mezcla de enantiómeros. La separación de los enantiómeros por HPLC prep. quiral proporcionó el compuesto del título. EM (ESI) $m/e = 385,2 [M+H]^+$.

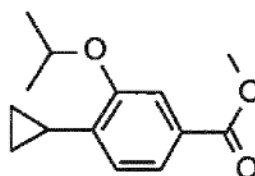
Ejemplo 37**4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida**

a) 4-bromo-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (CAN 106291-80-9; 4 g, 17,3 mmol) en THF (100 ml), se añadieron propano-2-ol (2 ml, 25,96 mmol), trifenilfosfina (6,83 g, 25,96 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD; 5,14 ml, 25,96 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h. Los volátiles de reacción se retiraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título (4 g, 85 %) como líquido rojo claro.

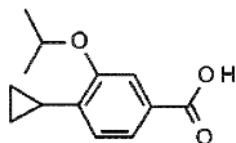
b) 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo



Se disolvieron 4-bromo-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo (3 g, 10,98 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,2 g, 14,27 mmol) y K_3PO_4 (5,83 g, 27,45 mmol) en tolueno-agua (60 ml/2,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadieron acetato de paladio(II) (250 mg, 1,09 mmol) y triciclohexilfosfina (308 mg, 1,09 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 20 min y a continuación se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna

Combiflash usando acetato de etilo al 15 % en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título (2 g, 78 %) como líquido amarillo claro.

c) ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico



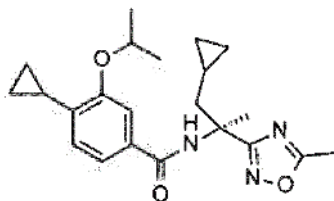
A una solución agitada de 4-bromo-3-(propan-2-iloxi)benzoato de metilo (2,1 g, 8,97 mmol) en dioxano/agua 1/1 (60 ml) se le añadió LiOH $\times$ H₂O (753 mg, 17,94 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y a continuación se llevó hasta pH 2-3 añadiendo solución ac. de HCl 1 M. La extracción con acetato de etilo (3 $\times$ 50 ml) se siguió lavando las capas orgánicas combinadas con salmuera y secando sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna Combiflash usando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título (1,4 g, 71 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/e = 219,0 [M-H]⁻.

d) 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida

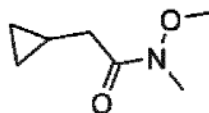
A una solución agitada de ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (100 mg, 0,45 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadieron DIEA (0,3 ml, 1,81 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (290 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a 25 °C. Se añadió (2S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0; 78,7 mg, 0,55 mmol) y se continuó la agitación a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para obtener el producto bruto que se purificó por medio de HPLC prep. para obtener el compuesto del título (13,5 mg, 9 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/e = 347,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida o enantiómero

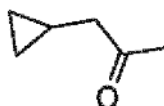


a) 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida



A una solución agitada de ácido ciclopropil-acético (40 g, 400 mmol) en DCM (400 ml) se le añadió CDI (70 g 431,6 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C. Se añadió clorhidrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (39,76 g, 407,6 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25 °C, se vertió en agua helada (300 ml) y se extrajo con DCM (2 $\times$ 200 ml). La capa de DCM combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna Combiflash para obtener el compuesto del título (45 g, 79 %) como líquido incoloro.

b) 1-ciclopropilpropan-2-ona



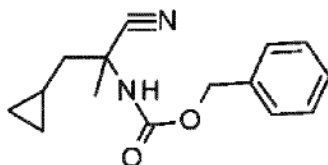
A una solución agitada de 2-ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (25 g, 174,9 mmol) en éter dietílico seco (125 ml) se le añadió metilítio (solución 1,6 M en éter; 120 ml, 192,3 mmol) a -15 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C, se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 × 300 ml). La capa de éter combinada se lavó con solución de salmuera (200 ml).
 5 se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (52 g) como líquido amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) 2-amino-3-ciclopropil-2-metilpropanonitrilo



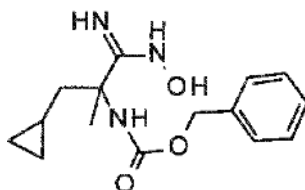
A una solución agitada de 1-ciclopropilpropan-2-ona (36 g, 367 mmol) en etanol (360 ml) se le añadió NH₄OH (25 % en agua; 360 ml) a 25 °C y cloruro de amonio (20 g, 374 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió cianuro de potasio (37 g, 572 mmol) en porciones y se continuó la agitación durante
 15 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de sulfato ferroso (3 × 300 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título bruto (25 g) como aceite amarillo claro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e = 123 [M-H]⁻.

d) N-(1-ciano-2-ciclopropil-1-metiletil)carbamato de bencilo



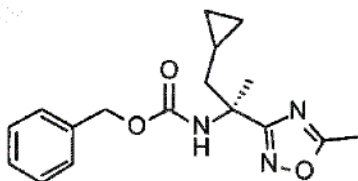
A una solución agitada de 2-amino-3-ciclopropil-2-metilpropanonitrilo (24 g, 194 mmol) en THF seco (570 ml) se le añadió DIEA (70 ml, 426 mmol) y carbonoclorhidrato de bencilo (50 % en tolueno; 79,2 ml, 232 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 45 °C durante 18 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con solución acuosa 1 M de NaHCO₃ (250 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna Combiflash eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano para obtener el compuesto del título (42 g, 44 %) como aceite incoloro. EM m/e = 258,9 [M]⁺.
 30

e) N-[2-ciclopropil-1-(N-hidroxycarbamimidoil)-1-metiletil]carbamato de bencilo



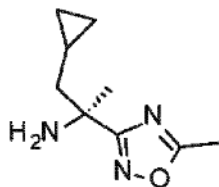
A una solución agitada de N-(1-ciano-2-ciclopropil-1-metiletil)carbamato de bencilo (42 g, 162,8 mmol) en etanol (520 ml) se le añadieron trietilamina (25 ml, 179,1 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (11,3 g, 162,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y solución acuosa de NaHCO₃ (200 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna Combiflash eluyendo con acetato de etilo al 15-20 % en hexano para obtener el compuesto del título (40 g, 84 %) como un sólido blanco. EM (ESI) m/e = 292,2 [M+H]⁺.
 40
 45

f) N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]carbamato de bencilo



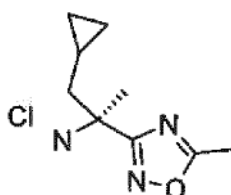
A una solución agitada de N-[2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamimidóil)-1-metiletil]carbamato de bencilo (26 g, 89,3 mmol) en alcohol isopropílico (466 ml) se le añadió 1,1dimetoxi-N,N-dimetiletanamina (47,6 g, 357,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a 25 °C. Después de enfriamiento a 0 °C, se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (112 ml, 447 mmol) gota a gota. La agitación se continuó durante 2 h a 0 °C. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se lavó con solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna Combiflash eluyendo con acetato de etilo al 20-30 % en hexano para obtener N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]carbamato de bencilo racémico (25 g, 85 %) como aceite pegajoso incoloro. La separación quiral proporcionó el compuesto del título (11,5 g, 46 %) como aceite pegajoso incoloro. EM (ESI) m/e = 315,9 [M+H]⁺.

g) (2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina



A una solución agitada de N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]carbamato de bencilo (11,5 g, 36,5 mmol) en DCM seco (250 ml) se le añadió BCl₃ (solución 1 M en DCM; 186 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La solución se desactivó con metanol (30 ml) y H₂O (10 ml). El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se tomó en agua (100 ml), se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (2 × 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título (5,4 g, 82 %) como líquido marrón claro.

h) clorhidrato de (2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina



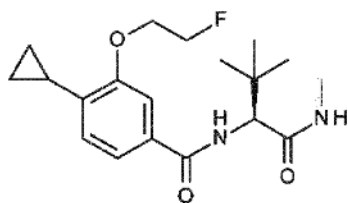
A una solución agitada de (2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (5,4 g, 29,8 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (37 ml, 149 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó durante 2 h a 25 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La codestilación con tolueno (2 x) se siguió por liofilización para obtener el compuesto del título (6,2 g, 96 %) como un sólido blanquecino.

i) 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida o enantiómero

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (ejemplo 37c; 110 mg, 0,5 mmol) y clorhidrato de (2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (109 mg, 0,5 mmol) como un sólido blanquecino (46 mg, 24 %). EM (ESI) m/e = 384,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

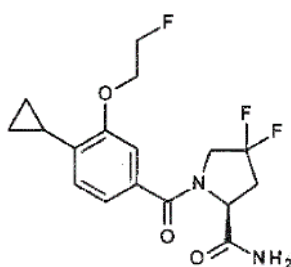
4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoico (ejemplo 33; 100 mg, 0,45 mmol) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0; 66,5 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanquecino (110 mg, 70 %). EM (ESI) m/e = 350,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

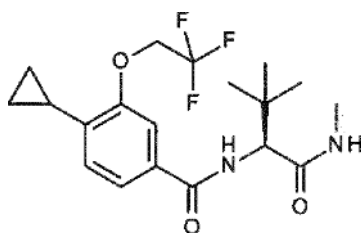
1-[4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoyl]-4,4-difluoro-L-prolinamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoico (ejemplo 33; 100 mg, 0,45 mmol) y clorhidrato de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 426844-51-1; 86 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanquecino (63 mg, 46 %), EM (ESI) m/e = 356,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

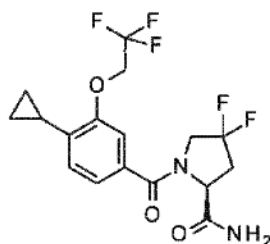
4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c; 100 mg, 0,38 mmol) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0; 67 g, 0,46 mmol) como un sólido blanquecino (49 mg, 70 %). EM (ESI) m/e = 386,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

1-[4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoyl]-4,4-difluoro-L-prolinamida

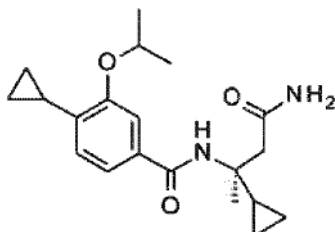


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-

trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c; 100 mg, 0,38 mmol) y clorhidrato de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 426844-51-1; 86,1 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanquecino (55 mg, 37 %). EM (ESI) $m/e = 393,1 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 43

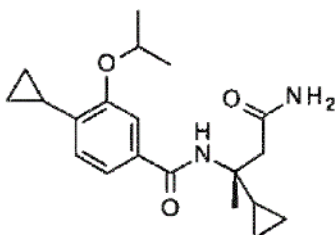
N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (ejemplo 37c; 100 mg, 0,45 mmol) y clorhidrato de (3S)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (97 mg, 0,54 mmol) como un sólido blanquecino (56 mg, 36 %). Se preparó clorhidrato de (3S)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida de forma análoga a ácido 3-ciclopropil-3-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]butanoico (CAN 1534510-01-4) comenzando a partir de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (CAN 196929-78-9) y 1-ciclopropil-etanona (CAN 765-43-5). EM (ESI) $m/e = 345,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 44

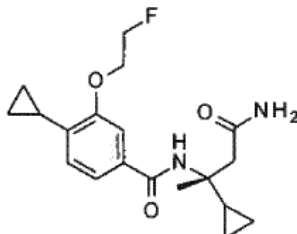
N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (ejemplo 37c; 100 mg, 0,45 mmol) y clorhidrato de (3R)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (97 mg, 0,54 mmol) como un sólido blanquecino (45 mg, 29%). Se preparó clorhidrato de (3R)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida de forma análoga a ácido 3-ciclopropil-3-[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]butanoico (CAN 1534510-01-4) comenzando a partir de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (CAN 343338-28-3) y 1-ciclopropil-etanona (CAN 765-43-5). EM (ESI) $m/e = 345,0 [M+H]^+$.

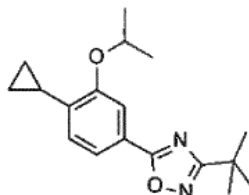
Ejemplo 45

N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzamida

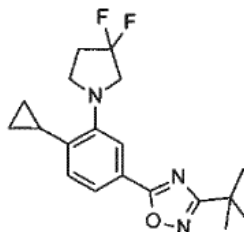


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoico (ejemplo 33; 100 mg, 0,45 mmol) y clorhidrato de (3R)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (ejemplo 44; 96 mg, 0,54 mmol) como un sólido blanquecino (60 mg, 39 %). EM (ESI) $m/e = 348,8 [M+H]^+$.

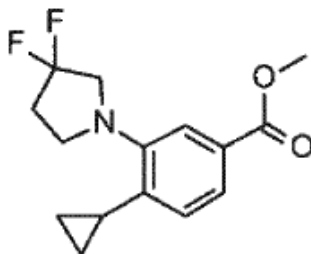
Ejemplo 46

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

- 5 A una solución agitada de ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (ejemplo 37c; 50 mg, 0,22 mmol) en DMF seco (3 ml) se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (54 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 25 °C. Se añadió (E)-N'-hidroxi-2,2-dimetilpropimidamida (39 mg, 0,33 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h a 25 °C. La temperatura se elevó a 100 °C durante 72 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla bruta concentrada se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (34 mg, 51 %) como líquido incoloro. EM (ESI) m/e = 331,2 [M+H]⁺.

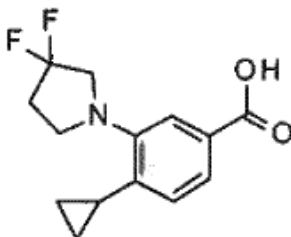
Ejemplo 47**3-*tert*-butil-5-[4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol**

- a) 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoato de metilo



- 20 A una solución agitada de 3-bromo-4-ciclopropilbenzoato de metilo (CAN 1131615-05-8; 1 g, 3,92 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (1,1 g, 7,84 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (1,88 g, 19,6 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron Ru-Phos (220 mg, 0,47 mmol) y paladociclo Brett-Phos (188 mg, 0,23 mmol). La suspensión se desgasificó 5 min, se agitó a 100 °C durante 45 h y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado concentrado se purificó por medio de TLC prep. para obtener el compuesto del título (200 mg, 19 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/e = 282,2 [M+H]⁺.

- 30 b) ácido 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoico



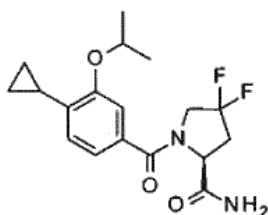
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 37c, comenzando a partir de 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoato de metilo (200 mg, 0,71 mmol) usando LiOH × H₂O (60 mg, 1,42 mmol) como un sólido blanquecino (150 mg, 79 %). EM (ESI) m/e = 268,1 [M+H]⁺.

c) 3-*tert*-butil-5-[4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 46 a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (50 mg, 0,18 mmol) y (E)-N'-hidroxi-2,2-dimetilpropimidamida (32 mg, 0,28 mmol) como líquido incoloro (23 mg, 35 %), EM (ESI) m/e = 348,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

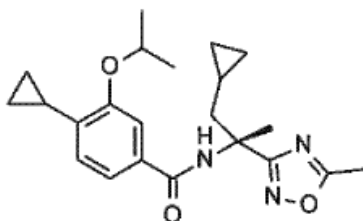
1-{4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzoil}-4,4-difluoro-L-prolinamida



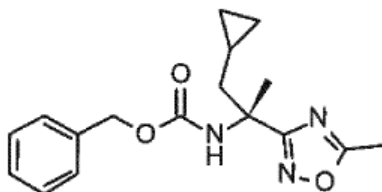
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (ejemplo 37c; 100 mg, 0,45 mmol) y clorhidrato de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 426844-51-1; 102 mg, 0,54 mmol) como un sólido blanquecino (18 mg, 11 %). EM (ESI) m/e = 353,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida

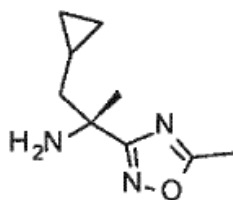


a) N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]carbamato de bencilo



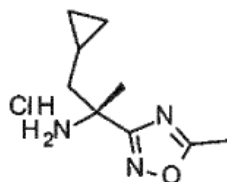
A una solución agitada de N-[2-ciclopropil-1-(N-hidroxicarbamididoil)-1-metiletil]carbamato de bencilo (26 g, 89,3 mmol) en alcohol isopropílico (466 ml) se le añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina (47,6 g, 357,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a 25 °C. Después de enfriamiento a 0 °C, se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (112 ml, 447 mmol) gota a gota. La agitación se continuó durante 2 h a 0 °C. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se lavó con solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (500 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna Combiflash eluyendo con acetato de etilo al 20-30 % en hexano para obtener N-[1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]carbamato de bencilo racémico (25 g, 85 %) como aceite pegajoso incoloro. La separación quiral proporcionó el compuesto del título (10,5 g, 42%) como aceite pegajoso incoloro. EM (ESI) m/e = 316,1 [M+H]⁺.

b) (2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina



5 El compuesto del título (5,7 g, 99 %) se sintetizó de forma análoga al ejemplo 38g comenzando a partir de N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]carbamato de bencilo como líquido marrón claro.

c) clorhidrato de (2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina



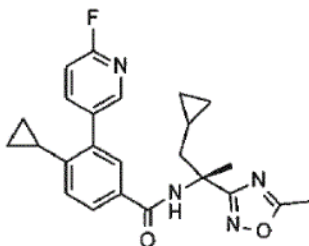
15 El compuesto del título (6,3 g, 92 %) se sintetizó de forma análoga al ejemplo 38 h comenzando a partir de (2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina como un sólido blanquecino.

d) 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida

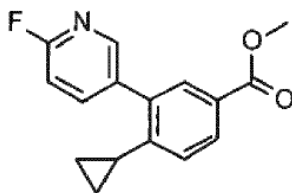
20 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (ejemplo 37c; 110 mg, 0,5 mmol) y clorhidrato de (2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (109 mg, 0,5 mmol) como un sólido blanquecino (31 mg, 16 %). EM (ESI) m/e = 383,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

25 **4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida**

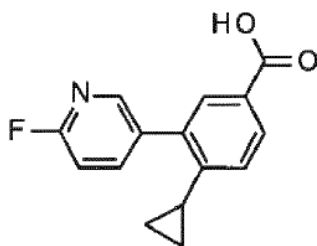


30 a) 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoato de metilo



35 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37b comenzando a partir de 3-bromo-4-ciclopropilbenzoato de metilo (CAN 1131615-05-8; 2,0 g, 7,84 mmol) y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (2,8 g, 19,6 mmol) como un sólido blanco (1,4 g, 66 %). EM m/e = 271 [M]⁺.

b) ácido 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico



5

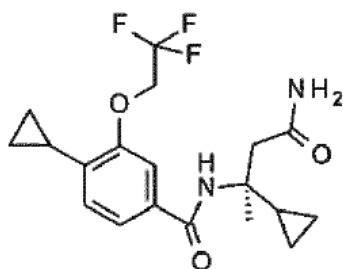
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 37c, comenzando a partir de 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoato de metilo (1,4 g, 5,2 mmol) usando LiOH × H₂O (433 mg, 10,3 mmol) como un sólido blanco (1,3 g, 98 %). EM (ESI) m/e = 257,9 [M+H]⁺.

10 c) 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida

15 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico (110 mg, 0,43 mmol) y clorhidrato de (2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (ejemplo 49c; 93 mg, 0,43 mmol) como un sólido blanquecino (62 mg, 34 %). EM (ESI) m/e = 421,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

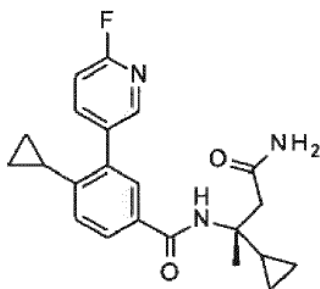
20 **N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**



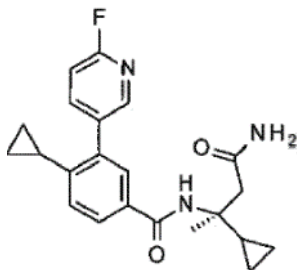
25 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c; 100 mg, 0,38 mmol) y clorhidrato de (3S)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (ejemplo 43; 82 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanquecino (50 mg, 34 %). EM (ESI) m/e = 384,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

30 **N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida**



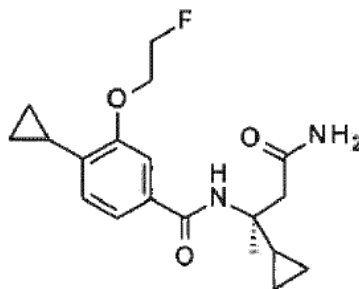
35 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico (ejemplo 50b; 80 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato de (3R)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (ejemplo 44; 67 mg, 0,37 mmol) como un sólido blanquecino (65 mg, 55 %). EM (ESI) m/e = 381,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 53**N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida**

5

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico (ejemplo 50b; 80 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato de (3S)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (ejemplo 43; 67 mg, 0,37 mmol) como un sólido blanquecino (68 mg, 57%). EM (ESI) m/e = 381,8 [M+H]⁺.

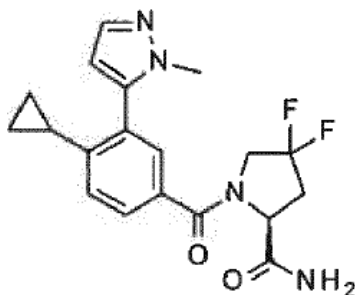
10

Ejemplo 54**N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzamida**

15

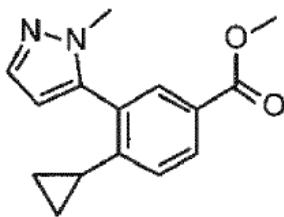
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoico (ejemplo 33; 100 mg, 0,45 mmol) y clorhidrato de (3S)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (ejemplo 43; 96 mg, 0,53 mmol) como un sólido blanquecino (75 mg, 42%). EM (ESI) m/e = 349,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 55**1-[4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida**

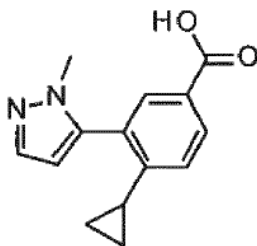
25

a) 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoato de metilo



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37b comenzando a partir de 3-bromo-4-ciclopropilbenzoato de metilo (CAN 1131615-05-8; 2 g, 7,84 mmol) y 1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,4 g, 11,8 mmol) como aceite marrón claro (1,4 g, 70 %). EM m/e = 256,5 [M]⁺.

b) ácido 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoico



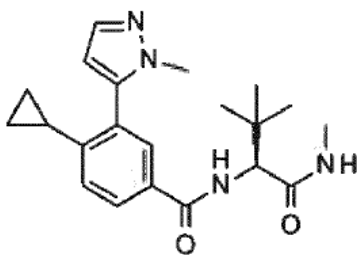
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 37c, comenzando a partir de 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoato de metilo (2 g, 7,8 mmol) usando LiOH × H₂O (655 mg, 15,6 mmol) como un sólido blanquecino (1,2 g, 63 %). EM (ESI) m/e = 241,0 [M-H]⁻.

c) 1-[4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoico (80 mg, 0,33 mmol) y clorhidrato de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 426844-51-1; 57 mg, 0,4 mmol) como un sólido blanquecino (50 mg, 40 %). EM (ESI) m/e = 375,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

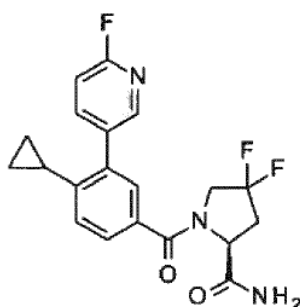
4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoico (ejemplo 55b; 80 mg, 0,33 mmol) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0; 57 g, 0,39 mmol) como un sólido blanquecino (72 mg, 59 %). EM (ESI) m/e = 369,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

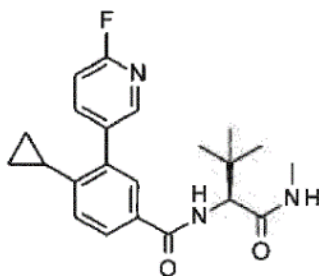
1-[4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico (ejemplo 50b; 100 mg, 0,39 mmol) y clorhidrato de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 426844-51-1; 87 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanquecino (65 mg, 43 %). EM (ESI) m/e = 390,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

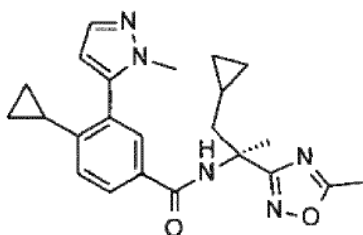
4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico (ejemplo 50b; 100 mg, 0,39 mmol) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0; 67 mg, 0,46 mmol) como un sólido blanquecino (70 mg, 47 %). EM (ESI) m/e = 384,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

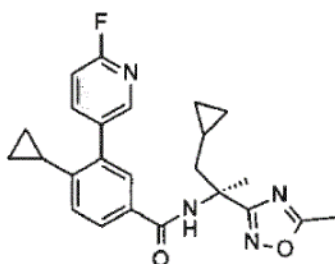
4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoico (ejemplo 55b; 110 mg, 0,45 mmol) y clorhidrato de (2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (ejemplo 38h; 99 mg, 0,45 mmol) como un sólido blanquecino (73 mg, 40 %). EM (ESI) m/e = 404,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 60

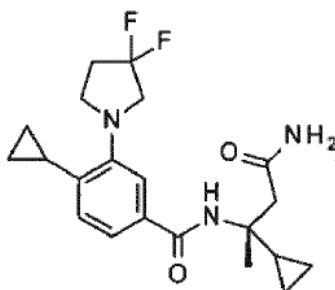
4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico (ejemplo 50b; 110 mg, 0,43 mmol) y clorhidrato de (2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (ejemplo 38h; 93 mg, 0,43 mmol) como un sólido blanquecino (49 mg, 27 %). EM (ESI) m/e = 420,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

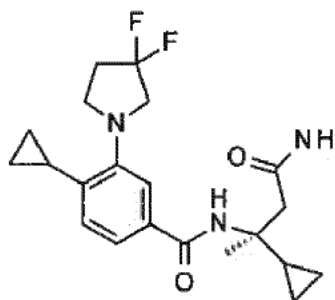
N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (65 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de (3R)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (ejemplo 44; 52 mg, 0,29 mmol) como un sólido blanquecino (19 mg, 20 %). EM (ESI) m/e = 392,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

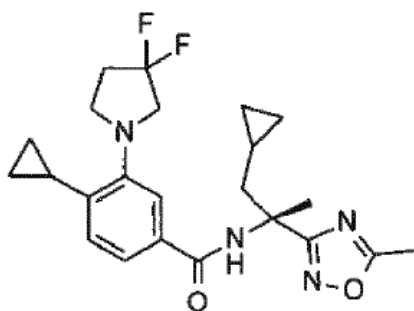
N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (60 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato de (3S)-3-amino-3-ciclopropilbutanamida (ejemplo 43; 40 mg, 0,22 mmol) como un sólido blanquecino (24 mg, 27%). EM (ESI) m/e = 391,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

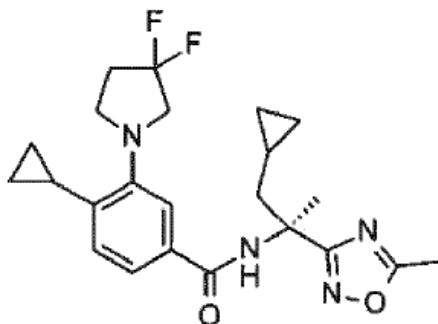
4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (60 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato de (2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (ejemplo 49c; 49 mg, 0,22 mmol) como un sólido blanquecino (35 mg, 36 %). EM (ESI) m/e = 428,8 [M-H]⁻.

Ejemplo 64

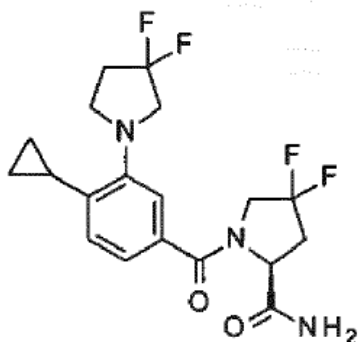
4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (65 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de (2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-amina (ejemplo 38h; 63 mg, 0,3 mmol) como un sólido blanquecino (44 mg, 42 %). EM (ESI) m/e = 431,2 [M+H]⁺.

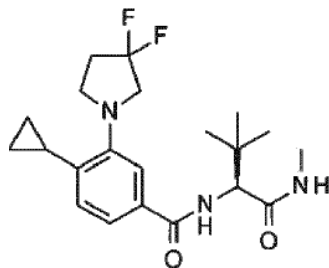
Ejemplo 65

1-[4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida

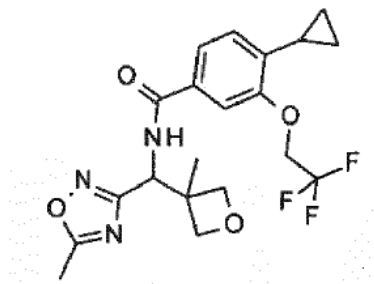


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (50 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (CAN 426844-51-1; 42 mg, 0,22 mmol) como un sólido blanquecino (50 mg, 67 %). EM (ESI) m/e = 400,1 [M+H]⁺.

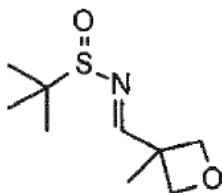
Ejemplo 66

4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]benzamida

- 5 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al ejemplo 37d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (50 mg, 0,18 mmol) y (2S)-2-amino-N,3,3-trimetilbutanamida (CAN 89226-12-0; 32 mg, 0,22 mmol) como un sólido blanquecino (20 mg, 28 %). EM (ESI) m/e = 394,3 [M+H]⁺.

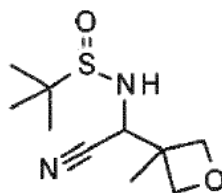
Ejemplo 67**4-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida**

- 15 a) 1-(3-metil-oxetan-3-il)-met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico



- 20 Una solución de 3-metil-oxetano-3-carbaldehído (15 g, 149,8 mmol), 2-metilpropano-2-sulfinamida (18 g, 149,8 mmol) y Ti(OEt)₄ (63 ml, 299,6 mmol) en THF (300 ml) se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se desactivó con salmuera (800 ml), y se extrajo con EtOAc (3 × 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna Combiflash usando EtOAc al 30 % en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título (20 g, 66 %) como aceite amarillo claro. EM (ESI) m/e = 203,9 [M+H]⁺.

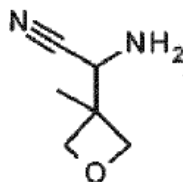
- b) [ciano-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico



- 30 A una solución agitada de 1-(3-metil-oxetan-3-il)-met-(E)-ilidenamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (4 g, 19,68 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron fluoruro de cesio (3,6 g, 23,6 mmol) y cianuro de trimetilsililo (3,1 ml, 23,6 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 25 °C.

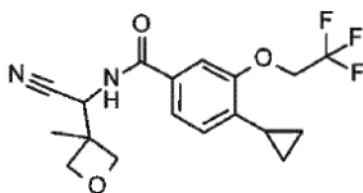
Los volátiles se retiraron a vacío. La mezcla bruta se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna Combiflash para obtener el compuesto del título como sólido amarillo (3,5 g, 78 %).

c) 2-amino-2-(3-metiloxetan-3-il)acetonitrilo



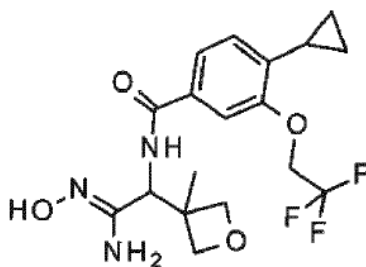
A una solución agitada helada de [ciano-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (1,5 g, 6,51 mmol) en metanol (35 ml) se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (2,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió trietilamina (1,8 ml, 13,03 mmol) a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener el compuesto del título bruto (800 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) N-[ciano-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzamida



A una solución agitada de ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (ejemplo 25c; 134 mg, 0,51 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron DIEA (0,33 ml, 2,1 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (336 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 h. Se añadió 2-amino-2-(3-metiloxetan-3-il)acetonitrilo bruto (130 mg, 1,03 mmol) en DMF (2,0 ml) y se continuó la agitación durante 15 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna Combiflash para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (150 mg, 40 %). EM (ESI) m/e = 368,9 [M+H]⁺.

e) 4-ciclopropil-N-[(N-hidroxicarbamimidoil)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzamida



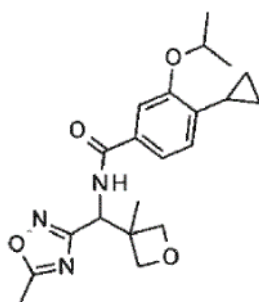
A una solución agitada de N-[ciano-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzamida (150 mg, 0,407 mmol) en etanol (2 ml) se le añadieron trietilamina (61 ml, 0,45 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (28 mg, 0,407 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió con metanol al 10 % en DCM (20 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con metanol al 10 % en DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna Combiflash usando EtOAc al 90 % en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título como sólido pegajosos blanquecino (100 mg, 61 %). EM (ESI) m/e = 402,1 [M+H]⁺.

f) 4-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

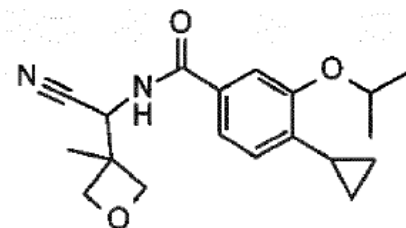
A una solución agitada de 4-ciclopropil-N-[(N-hidroxycarbamimidoil)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzamida (100 mg, 0,25 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml) se le añadió (1,1-dimetoxi-etil)-dimetil-amina (265 mg, 1,99 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 17 h. Se añadieron agua (20 ml) y metanol al 10 % en DCM (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con metanol al 10 % en DCM (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna Combiflash usando EtOAc como eluyente seguido de lavado con pentano y finalmente se secó por medio de liofilización para obtener el compuesto del título (20,0 mg, 19 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/e = 426,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

4-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida

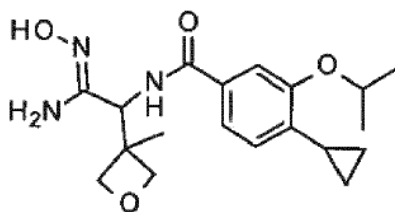


a) N-[ciano-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-4-ciclopropil-3-isopropoxi-benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 67d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(propan-2-iloxi)benzoico (ejemplo 37c; 174 mg, 0,79 mmol) y 2-amino-2-(3-metiloxetan-3-il)acetonitrilo bruto (ejemplo 67c; 200 mg, 1,58 mmol) como un sólido blanquecino (250 mg, 48 %). EM (ESI) m/e = 329,0 [M+H]⁺.

b) 4-ciclopropil-N-[(N-hidroxycarbamimidoil)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-3-isopropoxi-benzamida



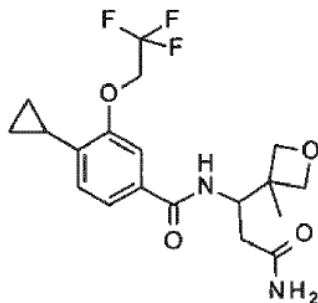
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 67e a partir de N-[ciano-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-4-ciclopropil-3-isopropoxi-benzamida (250 mg, 0,76 mmol) como un sólido blanquecino (200 mg, 84 %). EM (ESI) m/e = 362,3 [M+H]⁺.

c) 4-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida

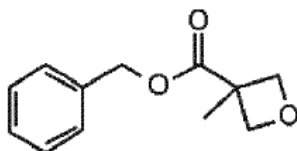
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 67f a partir de 4-ciclopropil-N-[(N-hidroxycarbamimidoil)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-3-isopropoxi-benzamida (200 mg, 0,55 mmol) como un sólido blanquecino (48 mg, 23 %). EM (ESI) m/e = 386,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

N-[3-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-3-oxopropil]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

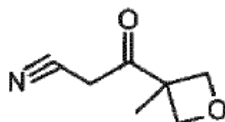


a) éster bencílico del ácido 3-metil-oxetano-3-carboxílico



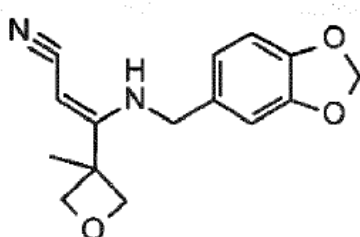
A una solución de ácido 3-metil-oxetano-3-carboxílico (5 g, 43,1 mmol) en CH_3CN (100 ml) se le añadió DBU (7,1 ml, 47,4 mmol) y bromuro de bencilo (5,5 ml, 45,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 25 °C. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y HCl 1 N (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna Combiflash usando EtOAc al 10 % en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título como líquido incoloro (5,4 g, 61 %). EM (ESI) $m/e = 386,1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

b) 3-(3-metil-oxetan-3-il)-3-oxo-propionitrilo



A una solución helada de *tert*-butóxido de potasio (2,97 g, 26,47 mmol) en THF (40 ml) se le añadió CH_3CN (1,08 g, 26,47 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió una solución de éster bencílico del ácido 3-metil-oxetano-3-carboxílico (5,2 g, 25,21 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 h. Después de enfriamiento a 0 °C, se añadió solución acuosa 2 N de HCl (20 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por medio de cromatografía en columna Combiflash usando EtOAc al 10 % en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título como aceite amarillo pálido (1,7 g, 47 %). EM (ESI) $m/e = 138,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

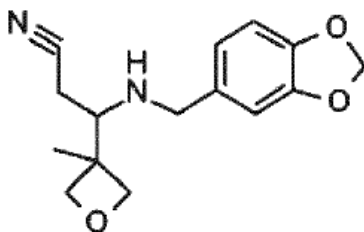
c) (Z)-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-3-(3-metil-oxetan-3-il)-acrilonitrilo



Una mezcla de 3-(3-metil-oxetan-3-il)-3-oxo-propionitrilo (1,7 g, 12,21 mmol), 2H-1,3-benzodioxol-5-ilmetanamina (1,84 g, 12,26 mmol) e isopropóxido de titanio(IV) (4,56 ml, 15,27 mmol) en THF (15 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre

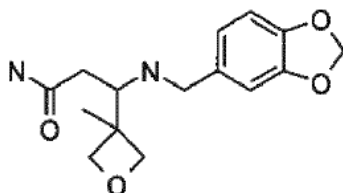
Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna Combiflash para obtener el compuesto del título como sólido amarillo claro (1,9 g, 57 %). EM (ESI) m/e = 271,2 [M-H]⁻.

- 5 d) 3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-3-(3-metil-oxetan-3-il)-propionitrilo



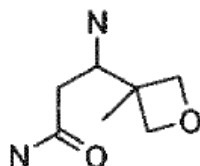
10 Se añadió NaBH₃CN (650 mg, 10,47 mmol) a una solución de (Z)-3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-3-(3-metil-oxetan-3-il)-acrilonitrilo (1,9 g, 6,98 mmol) en AcOH (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna Combiflash usando EtOAc al 30 % en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título como sólido gomoso incoloro (1,5 g, 78 %). EM (ESI) m/e = 275,0 [M+H]⁺.

- 15 e) 3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-3-(3-metil-oxetan-3-il)-propionamida



20 A una solución de 3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-3-(3-metil-oxetan-3-il)-propionitrilo (4,2 g, 15,3 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (3,59 g, 26,1 mmol) y gota a gota H₂O₂ al 30 % (31 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 17 h. Se añadió agua (200 ml) y la suspensión se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna Combiflash usando MeOH al 5 % en DCM como eluyentes para obtener el compuesto del título como líquido gomoso blanquecino (2,35 g, 52 %). EM (ESI) m/e = 293,0 [M+H]⁺.

- 25 f) 3-amino-3-(3-metil-oxetan-3-il)-propionamida



30 Una solución de 3-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-3-(3-metil-oxetan-3-il)-propionamida (1 g, 3,42 mmol) en MeOH (70 ml) se purgó con argón durante 30 min. Se añadieron Pd(OH)₂ al 20 %/C (2 g). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 min, se agitó durante 18 h a 25 °C en presión con balón de H₂ y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con MeOH al 10 % en CH₂Cl₂ (2 × 20 ml). Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El producto bruto se trituró con éter (2 × 20 ml) para obtener el compuesto del título bruto como líquido incoloro (550 mg) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

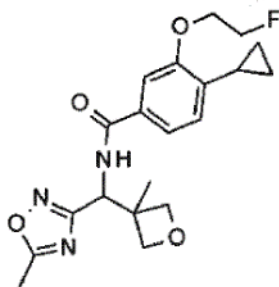
- 40 g) N-[3-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-3-oxopropil]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida

A una solución de ácido 4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (ejemplo 25c; 50 mg, 0,192 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron DIEA (0,13 ml, 0,78 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (122,8 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 25 °C. Se añadió (3-amino-3-(3-metiloxetan-3-il)propanamida bruta (45,6 mg, 0,288 mmol) en DMF (1,0 ml). La agitación se continuó durante 16 h a 25 °C. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con

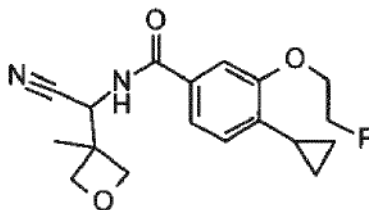
salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml). La suspensión se filtró. El sólido blanquecino obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna Combiflash usando EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (23,5 mg, 31 %) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/e = 400,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]benzamida

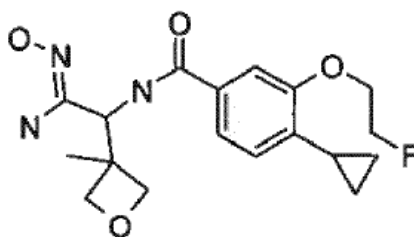


a) N-[ciano-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-4-ciclopropil-3-(2-fluoro-etoxi)-benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 67d a partir de ácido 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoico (ejemplo 33; 240 mg, 1,07 mmol) y 2-amino-2-(3-metiloxetan-3-il)acetoniitrilo bruto (ejemplo 67c; 270 mg, 1,07 mmol) como un sólido blanquecino (250 mg, 35 %). EM (ESI) m/e = 333,1 [M+H]⁺.

b) 4-ciclopropil-3-(2-fluoro-etoxi)-N-[(N-hidroxicarbamimidóil)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-benzamida



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 67e a partir de N-[ciano-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-4-ciclopropil-3-(2-fluoro-etoxi)-benzamida (250 mg, 0,75 mmol) como un sólido blanquecino (200 mg, 73 %). EM (ESI) m/e = 365,9 [M+H]⁺.

c) 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]benzamida

El compuesto del título se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 67f a partir de 4-ciclopropil-3-(2-fluoro-etoxi)-N-[(N-hidroxicarbamimidóil)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-benzamida (200 mg, 0,55 mmol) y (1,1-dimetoxi-etil)-dimetil-amina (583 mg, 4,38 mmol) como un sólido blanquecino (168 mg, 79 %). EM (ESI) m/e = 390,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

Pruebas farmacológicas

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

Ensayo de unión a radioligando

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

Ensayo de AMPc

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

Se determinaron los valores de CE₅₀ usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited). Los valores de CE₅₀ para un amplio intervalo de agonistas de cannabinoides generados a partir de este ensayo estaban en concordancia con los valores publicados en la literatura científica.

Los compuestos de la invención son agonistas de CB₂ con CE₅₀ por debajo de 0,5 µM y selectividad frente a CB1 en el correspondiente ensayo de al menos 10 veces. Los compuestos particulares de la invención son agonistas de CB₂ con CE₅₀ por debajo de 0,05 µM y selectividad frente a CB1 en el correspondiente ensayo de al menos 500 veces.

Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE₅₀ humana en el ensayo de AMPc funcional descrito anteriormente:

Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano (µM)	CE ₅₀ CB1 humano (µM)	Ejemplo	CE ₅₀ CB2 humano (µM)	CE ₅₀ CB1 humano (µM)
1	0,13611	>10	36	0,03388	>10
2	0,49179	>10	37	0,00533	>10
3	0,12205	>10	38	0,02662	>10
4	0,01804	>10	39	0,01151	1,55816
5	0,12961	>10	40	0,21552	>10
6	0,02604	0,53879	41	0,010025	0,585855
7	0,00144	>10	42	0,13441	>10
8	2,1742	>10	43	0,03084	>10
9	0,00756	>10	44	0,002905	1,0894
10	0,03294	>10	45	0,00742	>10
11	0,09872	>10	47	0,005	>10
12	0,06641	>10	48	0,37708	>10
13	0,02182	>10	49	0,04212	>10
14	0,02328	>10	50	0,05368	>10

15	0,03409	>10	51	0,08084	>10
16	0,00265	>10	52	0,00976	>10
17	0,00051	>10	53	0,18363	>10
18	0,23258	>10	54	0,23085	>10
19	0,0196	>10	55	1,91253	>10
20	0,03128	>10	56	0,14008	>10
21	0,29716	>10	57	0,27384	>10
22	0,0281	>10	58	0,01177	0,38833
23	0,02589	>10	59	0,28233	>10
24	0,01546	>10	60	0,09837	>10
25	0,040295	>10	61	0,0025	1,78648
26	0,03631	>10	62	0,02594	>10
27	0,09796	>10	63	0,00383	0,87196
28	0,07985	>10	64	0,00108	>10
29	0,14868	>10	65	0,01813	>10
30	0,03834	>10	66	0,00048	0,042115
31	0,01662	>10	67	0,26284	>10
32	0,01005	>10	68	0,26368	>10
33	0,059395	>10	69	1,18458	>10
34	0,05695	>10	70	0,50609	>10
35	0,00856	>10			

Ejemplo A

Se pueden fabricar comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes de manera convencional:

5

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

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

10

Ejemplo B

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

15

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg

Talco	5,0 mg
-------	--------

Se tamizan y se mezclan los componentes y se rellenan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

5

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

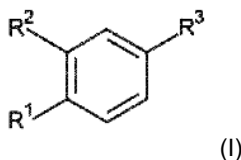
Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

10

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R¹ es ciclopropilo, alquilo o haloacetidinilo;

R² es ciclopropilmetoxi, alcoxi, haloalcoxi, halopiridinilo, alquilpirazolilo o halopirrolidinilo;

siempre que al menos uno de R¹ y R² sea ciclopropilo o ciclopropilmetoxi;

R³ es -C(O)-NH-C(R⁴R⁵)-R⁶, -C(O)-R⁷ o R⁸;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilsulfonilalquilo y alquiloxetanilo;

o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman oxetanilo o dioxotietanilo;

R⁶ es aminocarbonilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, hidroxialquilo, tiazolilo, alcoxicarbonilo, carboxi, difluoroacetidinilcarbonilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, alquilaminocarbonilo o aminocarbonilalquilo;

R⁷ es (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo o (aminocarbonil)azaespiro[2.4]heptilo; y

R⁸ es 3-alquil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo o 5-alquil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es ciclopropilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R² es ciclopropilmetoxi, alcoxi, haloalcoxi o halopirrolidinilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es ciclopropilmetoxi, propiloxi, fluoroetoxi, trifluoroetoxi o difluoropirrolidinilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, butilo, ciclopropilo y ciclopropilmetilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁶ es aminocarbonilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, hidroxialquilo o alquilaminocarbonilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁶ es aminocarbonilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, hidroximetilo o metilaminocarbonilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁷ es (aminocarbonil)(difluoro)pirrolidinilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁸ es 3-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionado de

(R)-N-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)-3-(ciclopropilmetoxi)-4-metilbenzamida;

3-(ciclopropilmetoxi)-4-metil-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;

- 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;
 N2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-L-leucinamida;
 5 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida;
 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[2-(1,3-tiazol-2-il)propan-2-il]benzamida;
 10 2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamido]-2-etilbutanoato de etilo;
 ácido 2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamido]-2-etilbutanoico;
 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-(3,3-difluoroacetidin-1-carbonil)pentan-3-il]benzamida;
 15 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-N-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;
 N-[2-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzamida;
 20 N2-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)benzoil]-N-metil-L-leucinamida;
 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-N-[(2S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il]benzamida;
 3-*terc*-butil-5-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 25 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;
 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;
 30 1-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
 N-(3-carbamoilpentan-3-il)-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;
 N2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-N-metil-L-leucinamida;
 35 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(2S)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;
 4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-[(2R)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]benzamida;
 40 5-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-5-azaespiro[2.4]heptano-6-carboxamida;
 5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 45 5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 50 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxo-tietan-3-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 55 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-(metanosulfonil)-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 5-*terc*-butil-3-[4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
 60 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2-difluoroetoxi)benzamida;
 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2,2-difluoroetoxi)benzamida;
 65 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;

- 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;
- 5 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
- 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;
- 10 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;
- 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;
- 1-[4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
- 15 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
- 1-[4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
- 20 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;
- 25 3-*terc*-butil-5-[4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol;
- 3-*terc*-butil-5-[4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol;
- 30 1-[4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
- 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;
- 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;
- 35 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;
- 40 N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;
- N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)benzamida;
- 1-[4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
- 45 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
- 1-[4-ciclopropil-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;
- 50 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;
- 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
- 55 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)benzamida;
- N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida;
- N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida;
- 60 4-ciclopropil-N-[(2R)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida;
- 4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida;
- 65

1-[4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;

4-ciclopropil-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]benzamida;

5 4-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;

4-ciclopropil-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;

N-[3-amino-1-(3-metiloxetan-3-il)-3-oxopropil]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida; y

10 4-ciclopropil-3-(2-fluoroetoxi)-N-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metil]benzamida.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionado de

15 N2-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-L-leucinamida;

4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida;

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

20 N-[3-(2-amino-2-oxoetil)oxetan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;

N-[3-(2-amino-2-oxoetil)-1,1-dioxotietan-3-il]-4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzamida;

25 1-[4-ciclopropil-3-(ciclopropilmetoxi)benzoil]-4,4-difluoro-L-prolinamida;

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

N-[(2S)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;

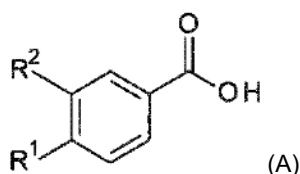
30 4-ciclopropil-N-[(2S)-3,3-dimetil-1-(metilamino)-1-oxobutan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida;

4-ciclopropil-N-[(2S)-1-ciclopropil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-il]-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida; y

35 N-[(2R)-4-amino-2-ciclopropil-4-oxobutan-2-il]-4-ciclopropil-3-[(propan-2-il)oxi]benzamida.

13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende una de las siguientes etapas:

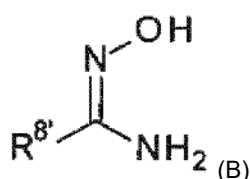
40 (a) la reacción de un compuesto de fórmula (A)



45 en presencia de $H_2N-C(R^4R^5)-R^6$, un agente de acoplamiento y una base, en la que R^2 es ciclopropilmetoxi, alcoxi o haloalcoxi;

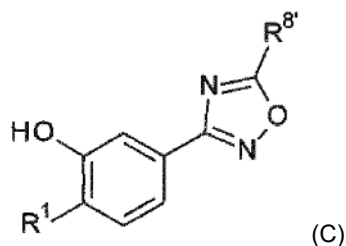
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (A) como se define anteriormente en presencia de $H-R^7$, un agente de acoplamiento y una base, en la que R^2 es ciclopropilmetoxi, alcoxi o haloalcoxi;

50 (c) la reacción de un compuesto de fórmula (A) como se define anteriormente en presencia de un compuesto de fórmula (B)



55 y carbonidiimidazol, en la que R^8 es metilo o *tert*-butilo; o

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



5 en presencia de R^2-X , en la que R^2 es ciclopropilmetilo, alquilo o haloalquilo, R^8 es metilo o *terc*-butilo y X es un grupo saliente.

10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo terapéuticamente inerte.

20 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor, aterosclerosis, degeneración macular senil, retinopatía diabética, glaucoma, diabetes *mellitus*, inflamación, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión por isquemia/reperfusión, insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis sistémica, rechazo agudo de aloinjerto, nefropatía crónica del aloinjerto, nefropatía diabética, glomerulonefropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, esclerosis sistémica, lesión térmica, escozor, cicatrices hipertróficas, queloides, gingivitis fiebre, cirrosis hepática o tumores, regulación de la masa ósea, neurodegeneración, apoplejía, accidente isquémico transitorio o uveítis.