

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 990**

51 Int. Cl.:

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 271/10 (2006.01)

C07D 285/12 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2009 E 09712082 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2260028**

54 Título: **Moduladores selectivos del receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

22.02.2008 US 66697 P

18.06.2008 US 132353 P

21.01.2009 US 205727 P

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

01.09.2014

73 Titular/es:

**RADIUS HEALTH, INC. (100.0%)
300 Technology Square, 5th Floor
Cambridge, MA 02139-3520, US**

72 Inventor/es:

MILLER, CHRIS P.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 488 990 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

Moduladores selectivos del receptor de andrógenos

5 **Antecedentes de la invención**

La señalización de andrógenos está mediada a través del receptor de andrógenos (AR) y es una ruta de señalización nuclear de gran importancia en mamíferos. Además de su papel principal en el desarrollo sexual, la maduración y el mantenimiento de la función sexual tanto en varones como en hembras, esta ruta de señalización de hormonas crítica afecta a un gran número de tejidos no sexuales que incluyen, hueso, músculo, SNC, hígado, etc. En los seres humanos, la testosterona y la dihidrotestosterona son los ligandos principales que median la señalización del AR. Ambos son ligandos de elevada afinidad hacia el AR, teniendo la dihidrotestosterona una afinidad algo más elevada. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona a través de la acción de las enzimas 5 α -reductasa y se convierte en 17 β -estradiol (estrógeno endógeno potente) a través de la acción de las enzimas P-450 aromatasa. La señalización del AR está mediada por la unión de un ligando del AR al AR en el citosol celular, la homodimerización de dos receptores del AR y la ubicación nuclear del dímero unido al ligando al núcleo de las células en las que el complejo se asocia con diversos coactivadores así como a Elementos de Respuesta a Andrógenos (secuencias de tipo palíndromo del ADN) que sirven como sitios de activación para determinados genes mediados por el AR. Debido al número muy elevado de tejidos diana del AR, tanto sexuales como no sexuales, los andrógenos tales como testosterona y dihidrotestosterona tienen un número de acciones potencialmente deseables así como acciones no deseables dependiendo de la edad, sexo, necesidad terapéutica del individuo en particular, etc. En el varón y en la hembra adultos, se puede generalizar que determinadas consecuencias positivas de la señalización de agonistas del AR incluyen una mayor densidad mineral en los huesos y una reducción correspondiente del riesgo de fracturas óseas. Por consiguiente, el suplemento de andrógenos puede ser muy valioso en la prevención o tratamiento de la osteoporosis cuando la osteoporosis se pueda originar a partir de cualquier número de diferentes causas, tales como osteoporosis inducida por corticosteroides y osteoporosis relacionada con la edad (por ejemplo, postmenopáusica). De forma análoga, varones y hembras responden al suplemento agonista con un aumento de la masa muscular y muy a menudo con una disminución de la masa de grasa. Esto es beneficioso en un número muy elevado de modalidades de tratamiento. Por ejemplo, existen muchos síndromes debilitantes asociados con diferentes patologías en las que para un paciente el objetivo terapéutico es mantener el peso y la función, tales como caquexia asociada al tratamiento del cáncer, caquexia relacionada con el SIDA, anorexia y muchas más. Otros trastornos de debilidad muscular tales como distrofia muscular en sus múltiples formas así como trastornos relacionados también se pueden tratar de forma ventajosa con andrógenos. El aumento de la masa muscular con la reducción simultánea de la masa de grasa asociada con la acción anabólica de los andrógenos tiene beneficios adicionales en la salud para muchos hombres y mujeres incluyendo la sensibilidad potencialmente elevada a la insulina. El suplemento de andrógenos también se asocia con la reducción de triglicéridos elevados, aunque existe una correlación general con el uso de andrógenos y la disminución de los niveles de de HDL en algunos casos, el aumento de los niveles de LDL. En el SCN, se han asociado numerosos beneficios laudatorios con el suplemento de andrógenos que incluyen el aumento del deseo y del funcionamiento sexual, aumento de la cognición, memoria, sensación de bienestar y posible disminución del riesgo de la enfermedad de Alzheimer.

Se han usado antagonistas de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata, en el que se desea el bloqueo de la señalización de andrógenos mientras que algunos agonistas de andrógenos (por ejemplo, dihidrotestosterona) estimulan la hipertrofia del tejido de próstata y puede ser un factor causal en el cáncer de próstata. La actividad agonista de los andrógenos a menudo se asocia con la estimulación de la hiperplasia benigna de próstata, una enfermedad caracterizada por un agrandamiento de la próstata acompañado a menudo por incomodidad y dificultad para orinar debido a la obstrucción de la uretra. Como resultado, los antagonistas de andrógenos tienen eficacia en la reducción del tamaño de la próstata y de los síntomas correspondientes de la hiperplasia benigna de próstata, aunque es mucho más común el uso de un inhibidor de la 5 α -reductasa (por ejemplo, finasterida) dado que dichos inhibidores no disminuyen la señalización de andrógenos de forma sistémica en la misma medida que un antiandrógeno habitual (por ejemplo, bicalutamida), sino que más bien reducen la dirección de los andrógenos al sitio más en el que se produce específicamente la conversión de testosterona en DHT tal como la próstata y el cuero cabelludo. Los antagonistas de andrógenos también encuentran utilidad en el tratamiento del hirsutismo en las mujeres así como en el tratamiento del acné. Por lo general, los andrógenos están contraindicados en afecciones que se tratan con antagonistas de andrógenos ya que pueden agravar los síntomas que se están tratando.

De forma ideal, un andrógeno mantendría los beneficios de los agonistas de andrógenos a la vez que minimizaría los efectos estimulantes en la próstata de los varones así como algunos de los otros efectos adversos de los andrógenos que incluyen masculinización de las mujeres y aumento del acné en ambos sexos. Por lo general, los andrógenos que demuestran efectos selectivos de tejidos en comparación con los puntos de referencia de testosterona y/o dihidrotestosterona se denominan moduladores del receptor de andrógenos o más a menudo, moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM). En el extremo más lejano de la selectividad potencial, un SARM ideal no demostraría estimulación de la próstata mientras que se mantiene o crece el músculo suficiente para imitar de forma eficaz los efectos de la testosterona o la dihidrotestosterona. El creciente reconocimiento de la contribución positiva que los SARM pueden hacer en muchas áreas terapéuticas en las que se desea la actividad de

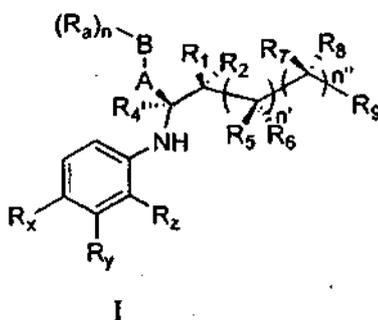
los andrógenos ha conducido a un gran desarrollo de investigación en este área importante. Debido a una necesidad apremiante de terapias con andrógenos nuevas y eficaces con efectos secundarios potencialmente reducidos, se necesitan urgentemente compuestos de SARM nuevos y eficaces.

5 **Sumario de la invención**

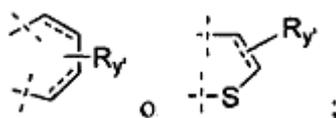
La presente invención se refiere a compuestos y a composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicación 1 y con la reivindicación 14, respectivamente. La presente invención también se refiere a métodos no mediales de administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención de acuerdo con las
10 reivindicaciones 15 y 16, su uso en el tratamiento de mamíferos de acuerdo con las reivindicaciones 17 y 18, la preparación de un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 19 ir 20, y un proceso para la preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con las reivindicaciones 21 a 30.

La presente invención también se refiere a compuestos útiles para la producción de un modulador del receptor de andrógenos de acuerdo con las reivindicaciones 31 y 32.

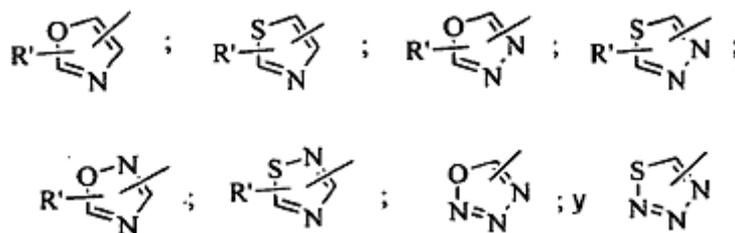
Además, en el presente documento se desvela un compuesto de fórmula I



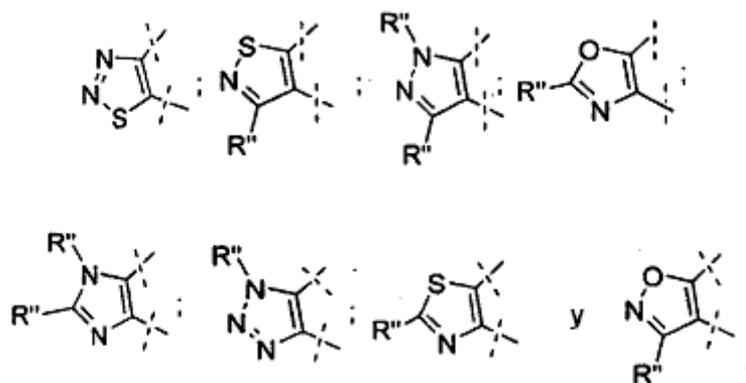
20 en la que R_x es CN, Cl, Br, NO₂ o R_{x1};
R_y es CH₃, CF₃, o halógeno;
R_z es hidrógeno u opcionalmente alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, NO₂, NH₂, OMe, halógeno u OH; o
25 R_y y R_z en conjunto forman



30 en los que R_y es hidrógeno u opcionalmente halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ u OH; R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, seleccionando dicho heteroarilo entre



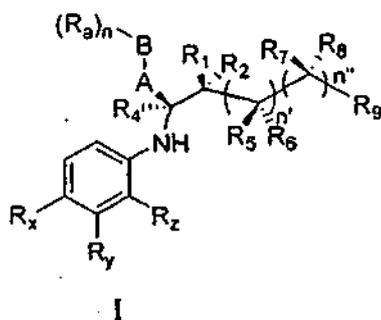
35 R' es hidrógeno u opcionalmente alquilo C₁₋₂, CF₃, o halógeno; o
R_x y R_y junto con el grupo fenilo al que están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionado entre:



en los que cada R'' es independientemente hidrógeno u opcionalmente CF₃, o alquilo C₁₋₂;
 A es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido con
 5 hidrógeno and
 opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₃, CN, haloalquilo C₁₋₃ o halógeno;
 B es un fenilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico;
 cada R_a se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄ (en el que dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente
 10 sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, OH y heteroarilo de 5 miembros),
 heteroarilo de 5 miembros, CN, -N(R_b)C(O)Oalquilo C₁₋₆, -N(R_b)C(O)Ofenilo (en el que dicho fenilo está
 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH,
 alquilo C₁₋₃, y Oalquilo C₁₋₃), -N(R_b)C(O)alquilo C₁₋₆, -N(R_b)C(O)fenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente
 15 sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y
 Oalquilo C₁₋₃), NR_bR_b', haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, Oalquilo C₁₋₃, Ohaloalquilo C₁₋₃, OC(O)alquilo C₁₋₁₂,
 OC(O)fenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y Oalquilo C₁₋₃), OC(O)Oalquilo C₁₋₁₂, OC(O)Ofenilo
 (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente
 20 entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y O alquilo C₁₋₃), OSO₂-fenilo, (en el que dicho fenilo está opcionalmente
 sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃), OSO₃⁻, OPO₃⁻, OSO₂NR_bR_b'., S(O)₀₋₂fenilo, y S(O)₀₋₂
 alquilo C₁₋₃;
 cada R_b y R_b' se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 n' es 0 o 1;
 n'' es 0 o 1;
 25 cada R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ y R₈ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, OR₃
 y fenilo;
 R₉ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ u OR₃;
 con la condición de que al menos uno de R₁, R₂, R₅, R₆, R₇, R₈ o R₉ es OR₃;
 cada R₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄,
 30 bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)O-2alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₆,
 y OCF₃), C(O)-alquilo C₁₋₁₀, SO₃⁻, PO₃⁻, SO₂NR_bR_b' y
 C(O)fenilo; y
 R₄ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o
 35 sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Descripción detallada de la invención

40 En el presente documento se desvelan compuestos de referencia de fórmula I



I

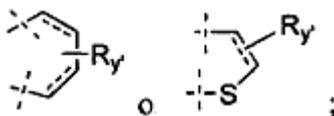
en la que R_x es CN, Cl, Br, NO_2 o R_{x1} ;

R_y es CH_3 , CF_3 , o halógeno;

5 R_z es hidrógeno u opcionalmente alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , NO_2 , NH_2 , OMe, halógeno o

OH; o

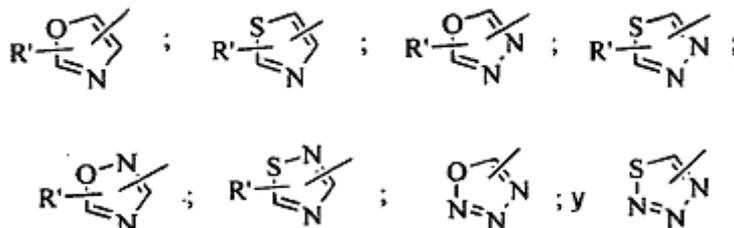
R_y y R_z en conjunto forman



10

en los que R_y es hidrógeno u opcionalmente halógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} u OH; R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, seleccionando dicho heteroarilo entre

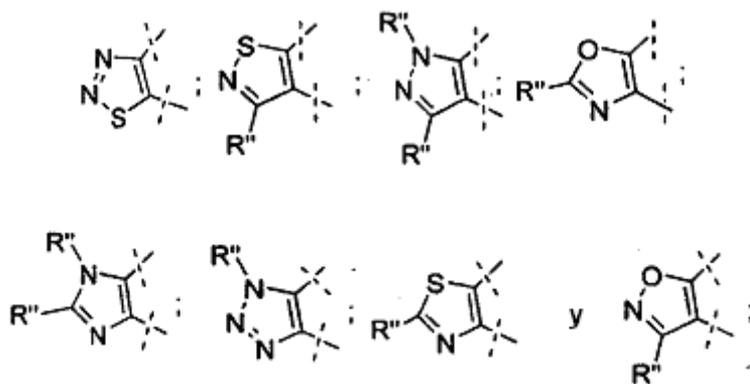
15



20 R' es hidrógeno u opcionalmente alquilo C_{1-2} , CF_3 , o halógeno; o

R_x y R_y junto con el grupo fenilo al que están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionado entre:

20



en los que cada R'' es independientemente hidrógeno, CF_3 o alquilo C_{1-2} ;

25

A es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido con hidrógeno y opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-3} , CN, haloalquilo C_{1-3} o halógeno;

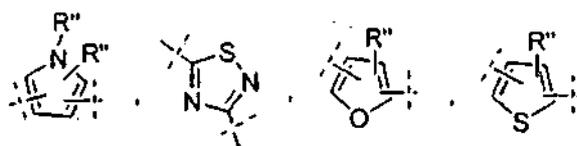
B es un fenilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico;

cada R_a se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes

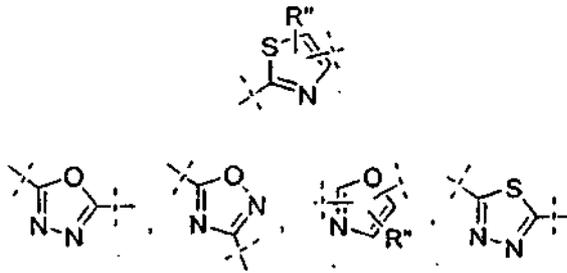
- seleccionados independientemente entre CN, OH y heteroarilo de 5 miembros), heteroarilo de 5 miembros, CN, N(R_b)C(O)Oalquilo C₁₋₆, N(R_b)C(O)Ofenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y Oalquilo C₁₋₃), N(R_b)C(O)alquilo C₁₋₆, N(R_b)C(O)fenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y Oalquilo C₁₋₃), NR_bR_{b'}, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, Oalquilo C₁₋₃, Ohaloalquilo C₁₋₃, OC(O)alquilo C₁₋₁₂, OC(O)fenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y Oalquilo C₁₋₃), OC(O)Oalquilo C₁₋₁₂, OC(O)Ofenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y Oalquilo C₁₋₃), OSO₂-fenilo, (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃), OSO₃⁻, OPO₃⁻, OSO₂NR_bR_{b'}, S(O)₀₋₂fenilo, y S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃; cada R_b y R_{b'} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃; n es 0, 1, 2 o 3; n' es 0 o 1; n'' es 0 o 1; cada uno de R₁, R₂, R₅, R₆, R₇ y R₈ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, OR₃ y fenilo; R₉ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ u OR₃; con la condición de que al menos uno de R₁, R₂, R₅, R₆, R₇, R₈ o R₉ es OR₃; cada R₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₆, y OCF₃), C(O)-alquilo C₁₋₁₀, SO₃⁻, PO₃⁻, SO₂NR_bR_{b'} y C(O)fenilo; y R₄ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN.
- En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_y es CF₃ o Cl.
- En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_z es alquilo C₁₋₃, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₃ o alqueno C₂.
- En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_z es CH₃, CH₂CH₃ o Cl.
- En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl y R_z es CH₃, CH₂CH₃ o Cl.
- En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R₄ es hidrógeno o CH₃.
- En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R₄ es hidrógeno.
- En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl, R_z es CH₃, CH₂CH₃ o Cl y R₄ es hidrógeno.
- En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, A es un heteroarilo de 5 miembros.
- En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, A es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre el siguiente grupo de heteroarilos 5 miembros:

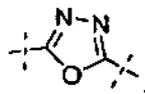


55 y

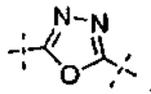


en los que cada R'' es independientemente hidrógeno, CF₃, o alquilo C₁-C₂;

5 En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, A es

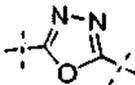


10 En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl, R_z es CH₃, CH₂CH₃ o Cl, R₄ es hidrógeno y A es

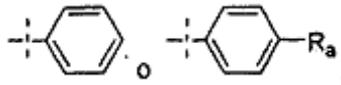


15 En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, B es fenilo.

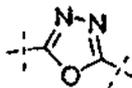
En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl, R_z es CH₃, CH₂CH₃ o Cl, R₄ es hidrógeno, A es



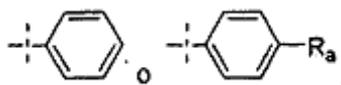
20 y B es



25 en el que R_a es tal como se ha definido anteriormente en I. En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl, R_z es CH₃, CH₂CH₃ o Cl, R₄ es hidrógeno, A es

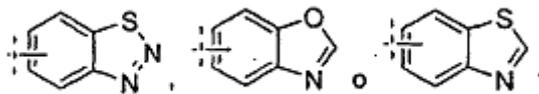


30 y B es

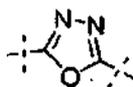


35 en el que R_a es CN, OH, F o Cl.

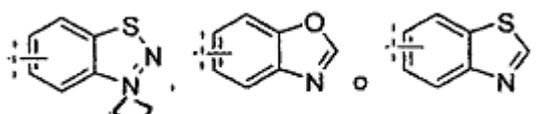
En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, B es



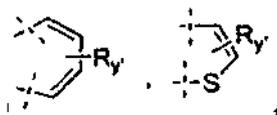
5 En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y es CF_3 o Cl, R_z es CH_3 , CH_2CH_3 o Cl, R_4 es hidrógeno, A es



10 y B es

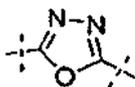


15 En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y y R_z en conjunto forman

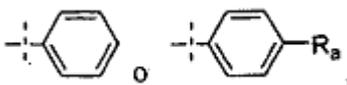


20 R_4 es hidrógeno, A es

20



y B es



25

en el que R_a es CN, OH, F o Cl.

30 En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, cualquiera de R_1 o R_2 es OR_3 .

En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, cualquiera de R_5 o R_6 es OR_3 .

35 En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, cualquiera de R_7 o R_8 es OR_3 y R_9 hidrógeno.

En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, cualquiera de R_1 o R_2 es OR_3 , cualquiera de R_1 o R_2 es metilo y n' y n'' son cada uno 0 y R_9 es hidrógeno o metilo.

40

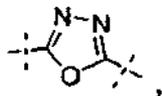
En descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_1 es OR_3 , R_2 es hidrógeno, n' es 0 y n'' es 0 y R_9 es hidrógeno.

45 En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_1 y R_2 son cada una hidrógeno, R_5 es OR_3 y R_6 es hidrógeno, R_9 es hidrógeno y n'' es 0.

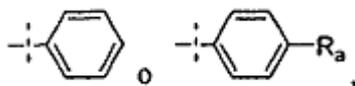
En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R₃ es hidrógeno.

En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl, R_z es CH₃, CH₂CH₃ o Cl, R₄ es hidrógeno, A es

5



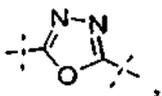
B es



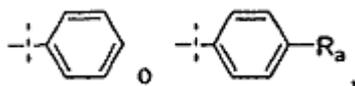
10

en el que R_a es CN, OH, F o Cl y R₁ o R₂ es OR₃, cualquiera de R₁ o R₂ es metilo., n' y n'' son cada uno 0 y R₉ es hidrógeno o metilo.

15 En determinadas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl, R_z es CH₃, CH₂CH₃ o Cl, R₄ es hidrógeno, A es

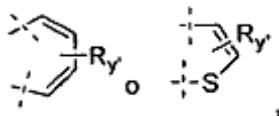


20 B es



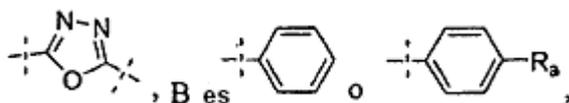
25 en el que R_a es CN, OH, F o Cl y R₁ o R₂ es OR₃, cualquiera de R₁ o R₂ es metilo, n' y n'' son cada uno 0 y R₉ es hidrógeno o metilo y R₃ es hidrógeno.

En algunas descripciones en el presente documento, para el compuesto de fórmula I, R_x es CN, R_y y R_z en conjunto forman



30

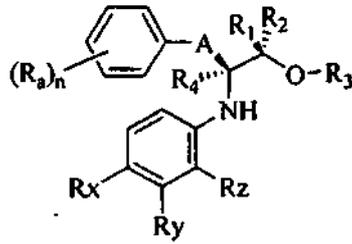
R_y' es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, A es



35

en el que R_a es CN, OH, F o Cl y R₁ o R₂ es OR₃, cualquiera de R₁ o R₂ es metilo, n' y n'' son cada uno 0, R₉ es hidrógeno o metilo y R₃ es hidrógeno.

La invención que se describe en el presente documento se refiere a compuestos de fórmula Ia:



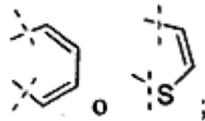
Ia

en la que

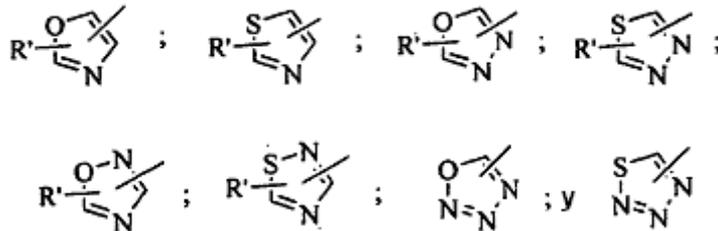
5

R_x es CN, Cl, Br, NO₂ o R_{x1};
 R_y es CH₃, CF₃, o halógeno;
 R_z es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, NO₂, NH₂, OMe, halógeno u OH; o
 R_y y R_z forman

10



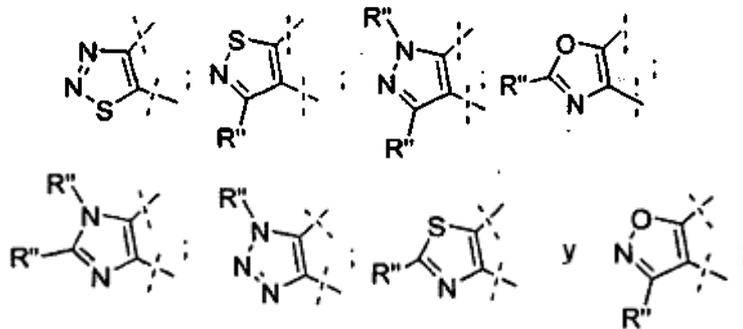
R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, seleccionando dicho heteroarilo entre



15

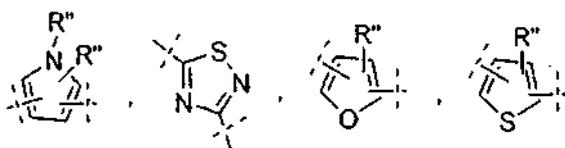
R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, CF₃, o halógeno; o
 R_x y R_y junto con el grupo fenilo al que están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionado
 entre:

20

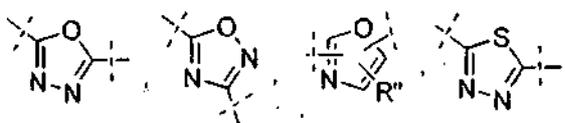
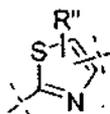


25

en los que cada R'' es independientemente hidrógeno, CF₃, o alquilo C₁₋₂;
 A es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre



y



5

10 cada R_a se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, OH y heteroarilo de 5 miembros), heteroarilo de 5 miembros, CN, -N(R_b)C(O)Oalquilo C₁₋₆, -N(R_b)C(O)OFenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y Oalquilo C₁₋₃), -N(R_b)C(O)alquilo C₁₋₆, -N(R_b)C(O)Fenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C₁₋₃, y Oalquilo C₁₋₃), NR_bR_{b'}, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, Oalquilo C₁₋₃, Ohaloalquilo C₁₋₃, OSO₂-fenilo, (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃), S(O)₀₋₂fenilo, y S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃;

15 R_b y R_{b'} cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

n es 0, 1, 2 o 3;

R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, C₁₋₃haloalquilo y fenilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₆, OCF₃), C(O)-alquilo C₁₋₆ y C(O)Fenilo; y

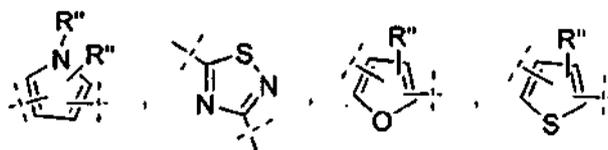
20 R₄ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

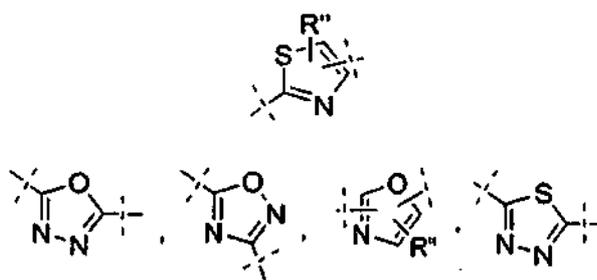
25 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, A es un grupo heteroarilo de 5 miembros.

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, A es un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en:

30



y



en los que cada R'' es independientemente hidrógeno, CF₃, o alquilo C₁-C₂.

5 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_x es CN.

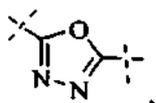
En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ia, R_y es CF₃ o Cl.

En determinadas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ia, R_z es H, CH₃, CF₃ o Cl.

10

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ia, R_x es CN, R_y es Cl, R_z es CH₃.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, A es



15

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_a es OH, OMe, OCF₃, CN, SO₂CH₃, o halógeno y n es 1.

20 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_a es 4'-F o 4'-Cl.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_a es 4'-OH.

25

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_a es 4'-CN.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, n es 0.

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ia, R₄ es H, CH₃ o CH₂CF₃.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R₄ es H.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, CH₃, o CF₃, y al menos uno de R₁ y R₂ no es H.

35 En otras realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R₁ es H y R₂ es CH₃.

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R₁ es CH₃ y R₂ es H.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R₁ es H, R₂ es CF₃.

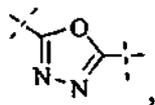
40

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R₁ es CF₃ y R₂ es H.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R₃ es H.

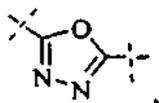
45 En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R₁ = R₂ = CH₃.

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl, R_z es Cl, CH₃ o CF₃, A es



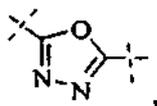
R_a se selecciona entre halógeno, CN, OCH₃, SO₂CH₃ y OH, n es 0 o 1, R₁ es CH₃, CF₃ o H, R₂ es CH₃, CF₃ o H, R₃ es H, R₄ es H, CH₃, CH₂CH₃, o CH₂CF₃.

5 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_x es CN, R_y es Cl, R_z es CH₃, A es



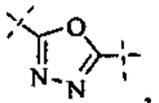
10 R_a se selecciona entre halógeno, CN, OCH₃ y OH, n es 0 o 1, R₁ es H o CH₃, R₂ es H o CH₃, R₃ es H, R₄ es H, en el que al menos uno de R₁ y R₂ no es H.

15 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_x es CN, R_y es Cl, R_z es CH₃, A es



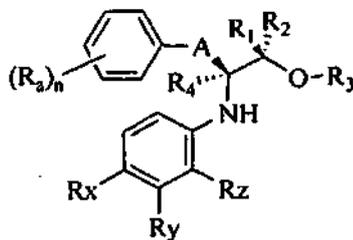
20 R_a es 4'-Cl, R₁ es H o CH₃, R₂ es H o CH₃, R₃ es H, R₄ es H, en el que al menos uno de R₁ y R₂ no es H.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ia, R_x es CN, R_y es Cl, R_z es CH₃, A es



25 R_a es 4'-CN, R₁ es H o CH₃, R₂ es H o CH₃, R₃ es H, R₄ es H, en el que al menos uno de R₁ y R₂ no es H.

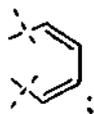
En determinadas realizaciones, la presente invención describe un compuesto de fórmula Ib



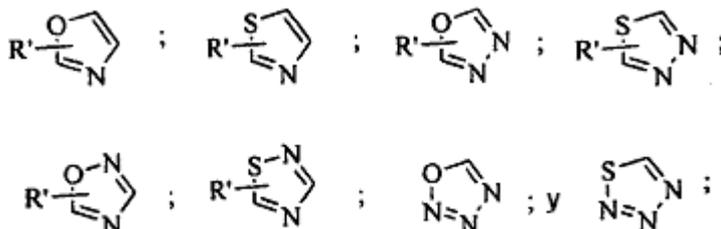
Ib

30 en la que:

35 R_x es CN, Cl, Br, NO₂ o R_{x1};
 R_y es CH₃, CF₃ o Cl;
 R_z es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, NO₂, NH₂, OMe, Cl u OH; o
 R_y y R_z junto con sus átomos que intervienen forman



R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, seleccionando dicho heteroarilo entre

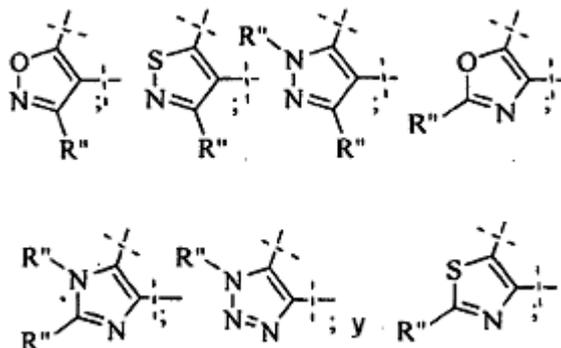


5

R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, CF₃, o halógeno; o

R_x y R_y junto con el grupo fenilo al que están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionado entre:

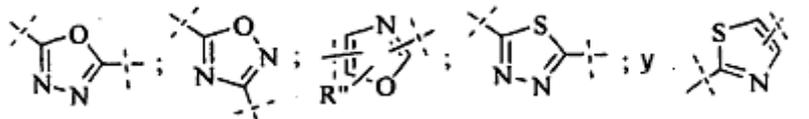
10



en los que cada R'' es independientemente hidrógeno, CF₃, o alquilo C₁-C₂;

A es un heteroarilo de cinco miembros seleccionado entre

15



cada R_a se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, Oalquilo C₁₋₃, Ohaloalquilo C₁₋₃, OSO₂-fenilo, (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃), S(O)₀₋₂fenilo, y S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃; n es 0, 1, 2 o 3;

20

R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y fenilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₆, OCF₃), acilo C₁₋₆, y benzoílo;

25

R₄ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o

sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_x es CN.

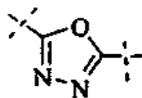
En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ib, R_y es CF₃ o Cl.

En otras realizaciones, para el compuesto de fórmula Ib, R_z es H, CH₃, CF₃ o Cl.

35

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ib, R_x es CN, R_y es Cl, R_z es CH₃.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, A es



En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_a es OH, OMe, OCF_3 , SO_2CH_3 , o halógeno y n es 1.

5

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_a es 4'-FI o 4'-Cl.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, n es 0.

10 En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ib, R_4 es H, CH_3 o CH_2CF_3 .

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_4 es H.

15 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, CH_3 , o CF_3 , y al menos uno de R_1 y R_2 no es H.

En otras realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_1 es H y R_2 es CH_3 .

20

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_1 es CH_3 y R_2 es H.

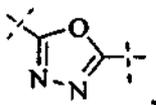
En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_1 es H, R_2 es CF_3 .

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_1 es CF_3 y R_2 es H.

25 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_3 es H. En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, $R_1 = R_2 = OCH_3$.

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_x es CN, R_y es CF_3 o Cl, R_z es Cl, CH_3 o CF_3 , A es

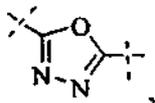
30



R_a se selecciona entre halógeno, OCH_3 , SO_2CH_3 y OH, n es 0 o 1, R_1 es CH_3 , CF_3 o H, R_2 es CH_3 , CF_3 o H, R_3 es H, R_4 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , o CH_2CF_3 .

35

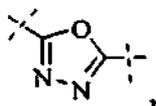
En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_x es CN, R_y es Cl, R_z es CH_3 , A es



40

R_a se selecciona entre halógeno, OCH_3 y OH, n es 0 o 1, R_1 es H o CH_3 , R_2 es H o CH_3 , R_3 es H, R_4 es H, en el que al menos uno de R_1 y R_2 no es H.

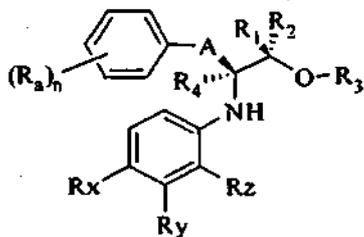
45 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ib, R_x es CN, R_y es Cl, R_z es CH_3 , A es



50

R_a es 4'-Cl, R_1 es H o CH_3 , R_2 es H o CH_3 , R_3 es H, R_4 es H, en el que al menos uno de R_1 y R_2 no es H.

En algunas realizaciones, la presente invención describe un compuesto de fórmula Ic:



Ic

en la que:

5

R_x = CN, Cl, Br, o NO₂;
 R_y = CH₃, CF₃ o Cl;
 R_z = H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, NO₂, NH₂, OMe, Cl u OH; o
 R_y y R_z en conjunto forman

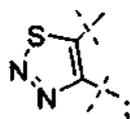
10



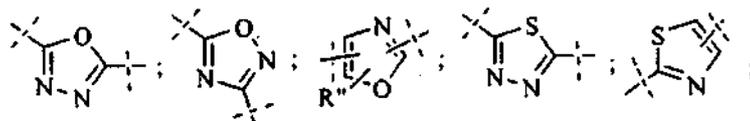
o

R_x y R_y junto con el grupo fenilo al que están unidos forman

15



A es un heteroarilo de cinco miembros seleccionado entre



20

en los que cada R" es independientemente hidrógeno, CF₃, o alquilo C₁₋₂;
 R_a es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, Oalquilo C₁₋₃, Ohaloalquilo C₁₋₃, OSO₂-fenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃) o S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o fenilo;
 R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₆ y OCF₃), acilo C₁₋₆; o benzoílo;
 R₄ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; y

25

30

sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R_x puede ser CN.

35

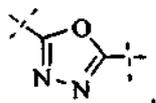
En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ic, R_y = CF₃ o Cl.

En otras realizaciones, para el compuesto de fórmula Ic, R_z = H, CH₃, CF₃ o Cl.

40

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ic, R_x = CN, R_y = Cl, R_z = CH₃.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, A es



En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R_a es OH, OMe, OCF₃, SO₂CH₃, o halógeno y n es 1.

5

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R_a es 4'-FI o 4'-Cl.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, n es 0.

10 En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula Ic, R₄ es H, CH₃ o CH₂CF₃.

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R₄ es H.

15 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, CH₃, o CF₃, y al menos uno de R₁ y R₂ no es H.

En otras realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R₁ es H y R₂ es CH₃.

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R₁ es CH₃ y R₂ es H.

20

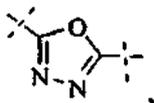
En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R₁ es H, R₂ es CF₃.

En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R₁ es CF₃ y R₂ es H.

25 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R₃ es H.

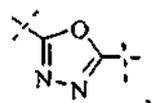
En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R₁ = R₂ = CH₃.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R_x = CN, R_y = CF₃ o Cl, R_z = Cl, CH₃ o CF₃, A es



35 R_a se selecciona entre halógeno, OCH₃, SO₂CH₃ u OH, n es 0 o 1, R₁ es CH₃, CF₃ o H, R₂ es CH₃, CF₃ o H, R₃ es H, R₄ es H, CH₃, CH₂CH₃, o CH₂CF₃.

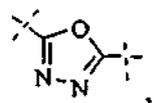
En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R_x = CN, R_y = Cl, R_z = CH₃, A es



40

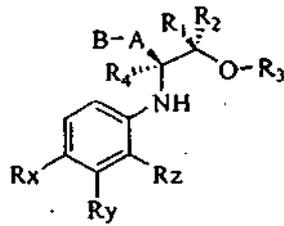
R_a se selecciona entre halógeno, OCH₃ u OH, n es 0 o 1, R₁ es H o CH₃, R₂ es H o CH₃, R₃ es H, R₄ es H, en el que al menos uno de R₁ y R₂ no es H. En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula Ic, R_x = CN, R_y = Cl, R_z = CH₃, A es

45



R_a se selecciona entre 4'-Cl, R₁ es H o CH₃, R₂ es H o CH₃, R₃ es H, R₄ es H, en el que al menos uno de R₁ y R₂ no es H. Además, en el presente documento se describen compuestos de fórmula Id:

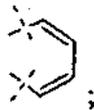
50



Id

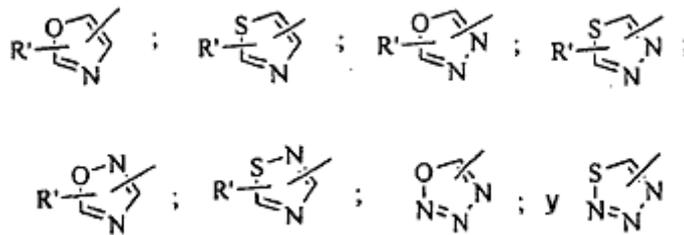
en la que:

- 5 R_x es CN, Cl, Br, NO_2 o R_{x1} ;
 R_y es CH_3 , CF_3 o Cl;
 R_z es H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , NO_2 , NH_2 , OMe, Cl u OH; o
 R_y y R_z junto con sus átomos que intervienen forman



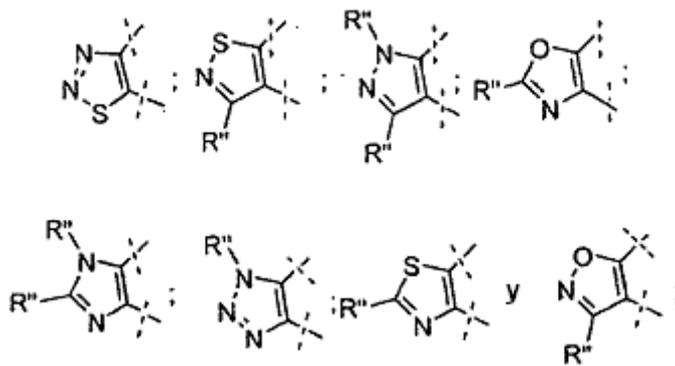
10

R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, seleccionando dicho heteroarilo entre



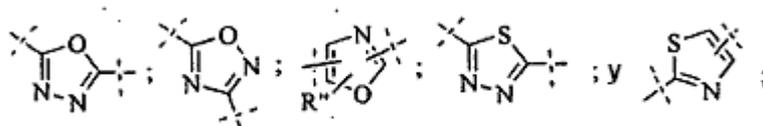
15

R' es hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , CF_3 , o halógeno; o
 R_x y R_y junto con el grupo fenilo al que están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionado entre:



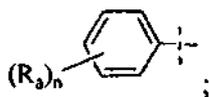
20

en los que cada R'' es independientemente hidrógeno, CF_3 , o alquilo C_1-C_2 ;
A es un heteroarilo de cinco miembros seleccionado entre



25

B es



alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

cada R_a se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, Oalquilo C₁₋₃, Ohaloalquilo C₁₋₃, OSO₂-fenilo, (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃), S(O)₀₋₂fenilo, y S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃; n es 0, 1, 2 o 3;

R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y fenilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₆, OCF₃), acilo C₁₋₆, y benzoílo;

R₄ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, en el presente documento se desvela un compuesto de fórmula le



le

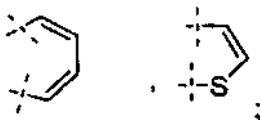
en la que:

R_x = CN o Cl;

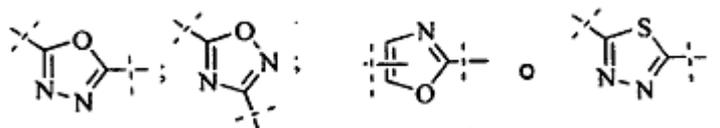
R_y = CH₃, CF₃ o Cl;

R_z = CH₃, CH=CH₂, CH₂CH₃ o Cl;

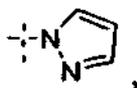
o Ry y Rz en conjunto forman:



A es un heteroarilo de cinco miembros seleccionado entre



cada R_a se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄, -(R_b)C(O)alquilo C₁₋₆, N(R_b)C(O)OFenilo, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, CN,

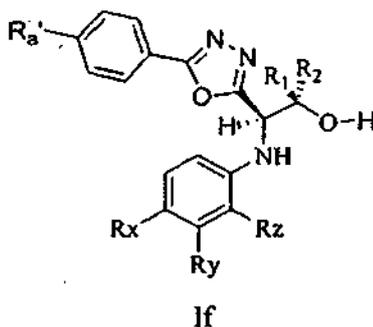


OH, OSO₂NR_bR_b⁻, OSO₃⁻, Oalquilo C₁₋₃, Ohaloalquilo C₁₋₃, O(S)(O)₂-fenilo (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃) y S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃; cada R_b y R_b⁻ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃; n es 0, 1, 2 o 3;

5 R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o fenilo; R₃ es hidrógeno, SO₂NR_bR_b⁻, SO₃⁻, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₂₋₄, bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₆, OCF₃), acilo C₁₋₆; o benzoilo; R₄ es H, C₁₋₄alquilo o haloalquilo C₁₋₄; y

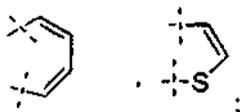
10 sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En determinadas realizaciones, la presente invención describe un compuesto de fórmula If:

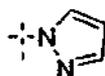


15 en la que:

20 R_x = CN;
R_y = CF₃ o Cl;
R_z = CH₃, CH₂CH₃ o Cl;
o Ry y Rz en conjunto forman:



25 R_a es hidrógeno, flúor, cloro, CN,



30 u OH;
R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo; y

sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 Los compuestos de la invención y los compuestos de referencia de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If se pueden seleccionar entre la siguiente lista. (Los nombres del compuesto en la lista se generaron con la ayuda de las versiones 8.0, 9.0 y/o 11.0 de ChemDraw[®] (CambridgeSoft Corporation, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA)). Cuando la estereoquímica en un centro quiral no se definen en nombre del compuesto, este indica que la muestra preparada contenía una mezcla de isómeros en este centro.

40 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo,

2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo,

45 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo,

2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 5 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-(3-idroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-(4-idroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 10 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-idroxi-1-(5-(3-idroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-idroxi-1-(5-(4-idroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-3-etil-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-benzotrilo,
 15 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-benzotrilo,
 4-(((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-1-naftotrilo,
 20 (R)-2-Cloro-4-(2-idroxi-2-metil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 (R²)-Cloro-4-(1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-2-metil-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 4-(((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-2-(trifluorometil)-benzotrilo,
 25 (R)-2-Cloro-4-(2-idroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-etilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-idroxi-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 30 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 35 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-idroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 45 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-idroxi-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 50 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-fluoro-4-idroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(3-cloro-4-idroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 4-(((1R,2R)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)-benzotrilo,
 55 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2,3-Dicloro-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-propilamino)-benzotrilo,
 60 2,3-Dicloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-benzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-idroxi-1-(5-feniloxazol-2-il)-propilamino)-3-metilbenzotrilo,
 65 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-cloro-4-idroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-idroxi-propilamino)-3-metilbenzotrilo,

ES 2 488 990 T3

- Compuesto de Referencia Treo-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- 5 2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- 2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- 10 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo,
- Compuesto de referencia 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- 15 4-(((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo,
- 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo,
- 20 2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-benzonitrilo,
- 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-3-etilbenzonitrilo,
- 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo,
- 25 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)benzonitrilo,
- 30 4-(((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-1-naftonitrilo,
- 4-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-1-naftonitrilo,
- 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo,
- 35 2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-3-etilbenzonitrilo,
- 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- 40 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo,
- 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- (*R*)-2-Cloro-4-(1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)-3-metilbenzonitrilo,
- 45 4-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo,
- 50 4-(((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo,
- 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo,
- 4-(((1*R*,2*S*)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo,
- 55 4-(((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo,
- 4-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo,
- 60 Compuesto de referencia Butirato de 5-(5-((1*R*,2*R*)-2-(butiriloxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorofenilo,
- Compuesto de referencia Butirato de 4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(butiriloxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-clorofenilo,
- 65 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo,

- N*-(4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida,
N-(4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida,
5 *N*-(4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)butiramida,
Compuesto de referencia 4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil sulfato sódico,
10 Compuesto de referencia Acetato de 4-(5-((1*R*,2*S*)-2-acetoxi-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
Compuesto de referencia Butirato de 4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(butiriloxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
15 Compuesto de referencia Benzoato de 4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
Acetato de (1*R*,2*S*)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo,
20 *N*-(4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida,
N-(4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida,
25 Compuesto de referencia (R)-2-Cloro-4-(1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo,
Compuesto de referencia 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-vinilbenzonitrilo,
30 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo,
Butirato de (1*R*,2*S*)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo, y
35 Benzoato de (1*R*,2*S*)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

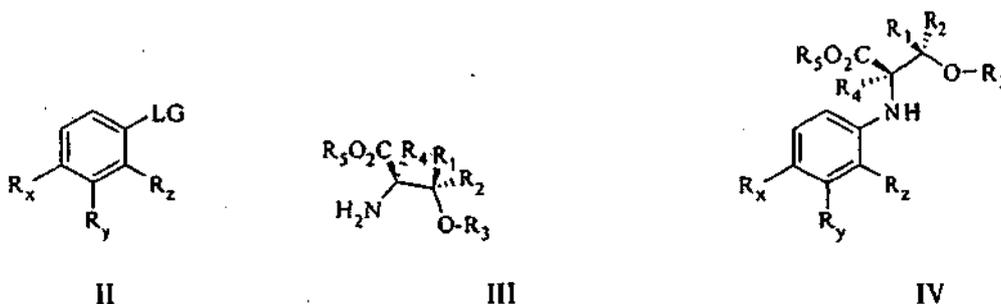
- Además, en el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de
40 fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, o cualquiera de las realizaciones estructurales que se describen en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
Además, en el presente documento se desvela un método para modular un receptor de andrógenos en una célula, que comprende la administración de un compuesto a dicha célula en el que dicho compuesto tiene la fórmula estructural I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, o cualquiera de las realizaciones estructurales que se describen en el presente
45 documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
Además, en el presente documento se desvela un método para identificar un compuesto capaz de modular un receptor de andrógenos que comprende poner en contacto una célula que expresa un receptor de andrógenos con un compuesto de acuerdo con la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, y controlar el efecto del compuesto en la célula.
Además, en el presente documento se desvela un método para tratar (por ejemplo, prevenir, o mejorar los síntomas
50 asociados con, o reducir la incidencia de, reducir la patogénesis de, facilitar la recuperación de o retrasar el comienzo de) una enfermedad, síndrome, dolencia, o síntoma asociado con niveles de andrógenos insuficientes con en un mamífero con necesidad del mismo, en el que dicho método comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, o una cualquiera de las realizaciones estructurales que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una
55 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, o una de las realizaciones estructurales que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una divulgación, el mamífero es un ser humano.
Además, en el presente documento se desvela un método para tratar (por ejemplo, prevenir, o mejorar los síntomas asociados con, o reducir la incidencia de, reducir la patogénesis de, facilitar la recuperación de o retrasar el
60 comienzo de) sarcopenia, debilidad, esclerosis múltiple, osteoporosis, anemia, deterioro cognitivo, distrofia muscular, poco apetito, peso corporal bajo, anorexia nerviosa, acné, seborrea, síndrome de ovario poliquístico, pérdida del cabello, debilidad por SIDA, síndrome de fatiga crónica; estatura baja, niveles de testosterona bajos, disminución de la libido, hipertrofia de próstata benigna, infertilidad, disfunción eréctil, sequedad vaginal, síndrome premenstrual, síntomas postmenopáusicos, terapia de reemplazo de hormonas femeninas, terapia de reemplazo de hormonas
65 masculinas, depresión, diabetes de tipo II, trastornos del estado del ánimo, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, trastornos neurodegenerativos, demencia de Alzheimer, trastorno de déficit de atención, demencia senil,

enfermedad arterial coronaria, hirsutismo, dolor, mialgia, infarto de miocardio, ictus, trastornos de coagulación, tromboembolismos, trastorno cardiaco congestivo, sensibilidad a la insulina baja, baja utilización de glucosa, azúcar en sangre elevado, trasplante de órganos, síndrome metabólico, diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, lesión dental, enfermedad dental, enfermedad periodontal, enfermedad hepática, trombocitopenia, afecciones por hígado graso, endometriosis, bochornos, sofocos, alteración vasomotora, trastornos por estrés, enanismo, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal, trastornos de piel fina, letargia, osteopenia, diálisis, síndrome del colon irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedades o trastornos del tejido conectivo, lesiones, quemaduras, traumatismo, heridas, fracturas óseas, aterosclerosis, caquexia, caquexia por cáncer, y obesidad, en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una estructura de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, o una de las realizaciones estructurales que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, o una de las realizaciones estructurales que se describen en el presente documento que incluyen sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una divulgación en particular, el mamífero es un ser humano.

Además, se desvela un método para tratar (por ejemplo, prevenir, o mejorar los síntomas asociados con, o reducir la incidencia de, reducir la patogénesis de, facilitar la recuperación de o retrasar el comienzo de) cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cuello del útero, cáncer hepatocelular, linfoma, neoplasia endocrina múltiple, cáncer vaginal, cáncer renal, cáncer de tiroides, cáncer de testículos, leucemia, y cáncer de ovarios en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración a dicho mamífero de un compuesto de acuerdo con una estructura de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, o una de las realizaciones estructurales que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural I, Ia, Ib, Ic, Id, le o If, o una de las realizaciones estructurales que se describen en el presente documento que incluyen sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una divulgación en particular, el mamífero es un ser humano.

En algunas realizaciones, la presente invención describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para producir un compuesto de fórmula IV:



en la que R_x , R_y , R_z , R_1 , R_2 , y R_4 socava uno independientemente tal como se ha definido para la fórmula Ia; LG es un grupo saliente;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3), acilo C_{1-6} , benzoílo, o $SiR_aR_bR_c$ (en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo); y

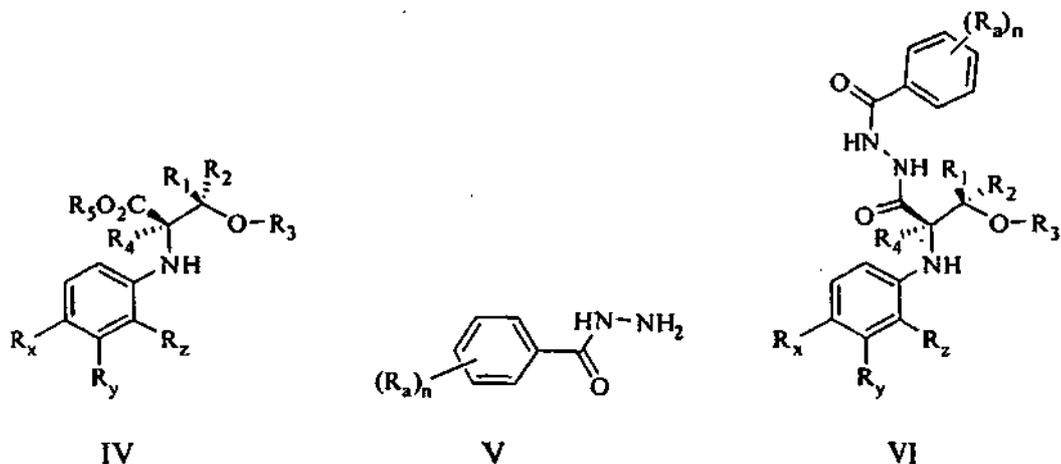
R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo; o sales del mismo.

En algunas realizaciones, la reacción de II y III se realiza en presencia de una base.

En determinadas realizaciones, LG es un grupo saliente seleccionado entre F, Cl, N_2^+ , OSO_2CF_3 y OSO_2Ph (en el que dicho Ph está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-4} o halógeno). En algunas realizaciones, LG es F.

En algunas realizaciones, la presente invención describe un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI, comprendiendo dicho proceso

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V para producir un compuesto de fórmula VI



5 en la que:

R_x , R_y , R_z , $(R_a)_n$, n , R_1 , R_2 , y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido para la fórmula Ia, Ib, Ic, o Id,

10 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3), acilo C_{1-6} , benzoílo, o $SiR_aR_bR_c$ (en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo);

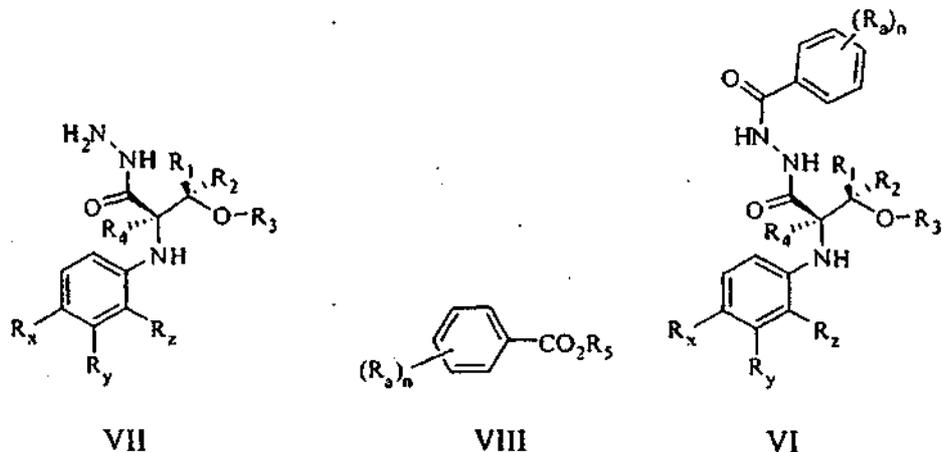
15 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo; o sales del mismo.

En determinadas realizaciones, R_5 es hidrógeno y dicha reacción se produce en presencia de un reactivo de acoplamiento.

20 En algunas realizaciones, la presente invención describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula VI, comprendiendo dicho proceso:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII para producir un compuesto de fórmula VI

25



en la que:

30 R_x , R_y , R_z , $(R_a)_n$, n , R_1 , R_2 , y R_4 son cada uno independientemente tal como para la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, o If; R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -

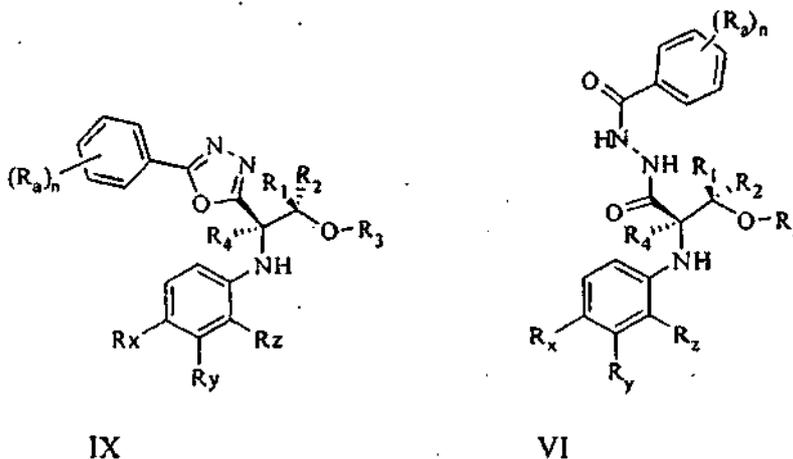
2alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₆ y OCF₃), acilo C₁₋₆, benzoílo, o SiR_aR_bR_c (en el que R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo);
 R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo;
 o sales del mismo.

5

En determinadas realizaciones, R₅ es hidrógeno y dicha reacción es una reacción de acoplamiento.

En algunas realizaciones, la presente invención describe la preparación de un compuesto de fórmula IX que comprende la deshidratación de un compuesto de fórmula VI

10



en la que:

15

R_x, R_y, R_z, (R_a), n, R₁, R₂, y R₄ son cada uno independientemente tal como se han definido para la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, o If;

20

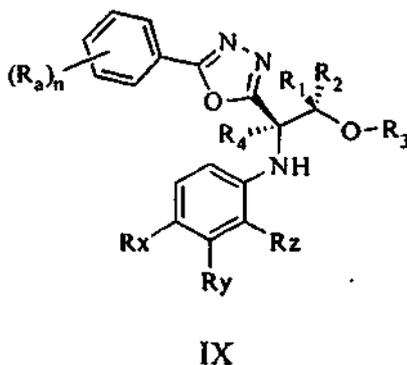
R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃, bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₆, OCF₃), acilo C₁₋₆, benzoílo, o SiR_aR_bR_c (en el que R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo);
 o sales del mismo.

25

En determinadas realizaciones, la reacción de deshidratación del compuesto VI al compuesto IX se realiza en presencia de un reactivo que comprende uno o más de trifenilfosfina, trifenilfosfina soportada sobre polímero, Cl₂, Br₂, I₂, CCl₃CN; ClCH₂CH₂Cl, BrCH₂CH₂Br, CCl₄, CBr₄, Cl₄, Cl(CO)(CO)Cl, POCL₃, PCl₅, SOCl₂, H₂SO₄, HCl, H₃PO₄, O(SO₂CF₃)₂, TMS-polifosfato, MeOC(=O)N⁺SO₂N⁺Et₃ (reactivo de Burgess), diazofosforeno, cloruro de toluenosulfonilo, CH₃SO₂Cl, CF₃SO₂Cl, P₂O₅, Me₂⁺N=CH-OPCl₂ reactivo de Lawesson, 2-*terc*-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, 2-*terc*-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina soportada sobre poliestireno, y (Me₃Si)₂NH.

30

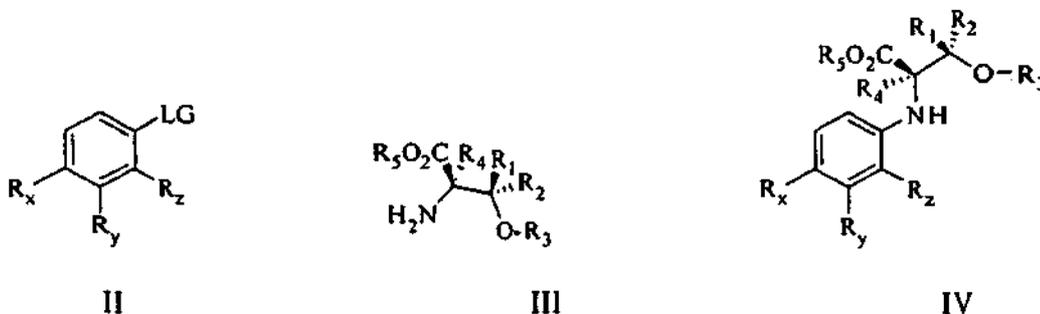
En determinadas realizaciones, la presente invención describe un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula IX



que comprende,

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para producir un compuesto de fórmula IV:

5



en la que:

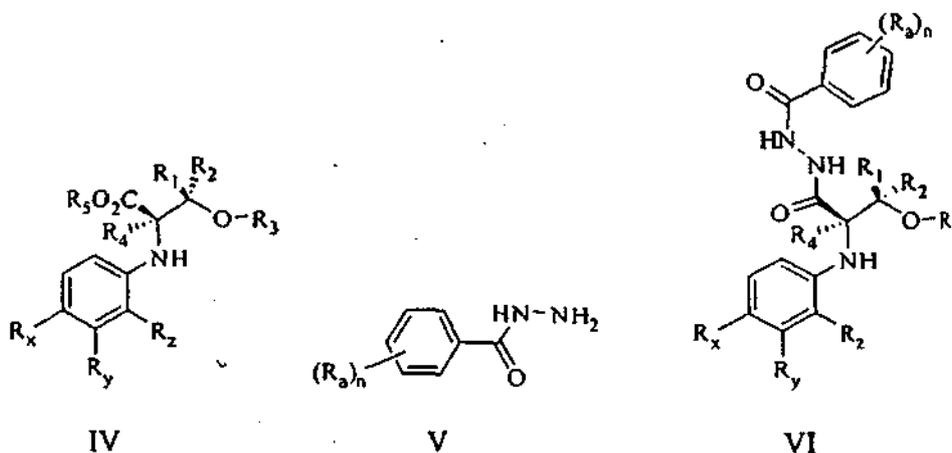
10 R_x , R_y , R_z , R_1 , R_2 , y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido para la fórmula Ia, Ib, Ic, o Id;

LG es un grupo saliente;

15 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3), acilo C_{1-6} , benzoílo, o $SiR_aR_bR_c$ (en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo); y

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo; o sales del mismo; y

20 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula VI



25 en la que:

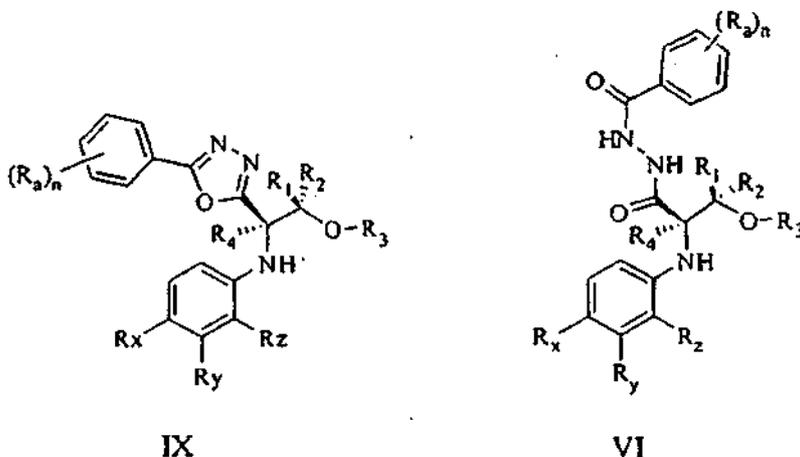
R_x , R_y , R_z , (R_a) , n, R_1 , R_2 , y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido para la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, o If;

30 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3), acilo C_{1-6} , benzoílo, o $SiR_aR_bR_c$ (en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo);

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo; o sales del mismo; y

35

c) deshidratar un compuesto de fórmula VI para formar el compuesto de fórmula IX

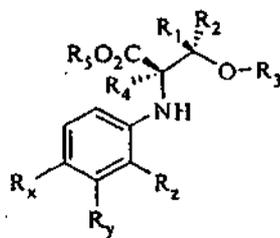


5 en la que:

R_x , R_y , R_z , $(R_a)_n$, R_1 , R_2 , y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido para la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, o If;

10 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -2alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3), acilo C_{1-6} , benzoílo, o $SiR_aR_bR_c$ (en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo); o sales del mismo.

15 En determinadas realizaciones, la presente invención describe compuestos útiles para la producción de un modulador del receptor de andrógenos, teniendo dicho compuesto la fórmula IV



IV

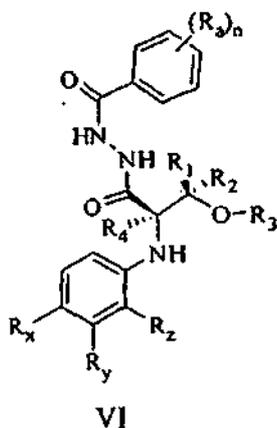
20 en la que:

R_x , R_y , R_z , R_1 , R_2 , y R_4 son tal como se han definido para la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, o If;

25 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -2alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3), acilo C_{1-6} , benzoílo, o $SiR_aR_bR_c$ (en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo);

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo; o sales del mismo.

30 En algunas realizaciones, la presente invención describe compuestos útiles para la producción de un modulador del receptor de andrógenos, teniendo dicho compuesto la fórmula VI



en la que:

5 R_x , R_y , R_z , $(R_a)_n$, n , R_1 , R_2 , y R_4 son tal como se han definido para la fórmula Ia, Ib, Ic, Id, o If; R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3), acilo C_{1-6} , benzoílo, o $SiR_aR_bR_c$ (en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo);

10

o sales del mismo.

Además descritos en el presente documento, los compuestos de fórmula VI son útiles como moduladores del receptor de andrógenos y por lo tanto útiles en los métodos de la presente invención.

15

El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de cadena principal de hidrocarburo, que tiene el número de átomos de carbono que entran dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alqueno C_{2-3} se refiere a que está unido un radical hidrocarburo que puede contener en cualquier parte de 2 a 3 átomos de carbono con la valencia restante completada con átomos de hidrógeno a menos que se especifique de otro modo. El término también incluye cada permutación como si se hubiera indicado por separado. Por lo tanto, alqueno C_{2-3} incluye etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo.

20

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen el número de átomos de carbono que entran dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C_{1-4} se refiere a que está unido un radical hidrocarburo que puede contener en cualquier parte de 1 a 4 átomos de carbono con la valencia restante completada con átomos de hidrógeno. La definición también incluye por separado cada permutación como si se hubiera indicado por separado. Por lo tanto, alquilo C_{1-2} incluye metilo y etilo. El término alquilo C_{1-3} incluye metilo, etilo, propilo y 2-propilo. El término alquilo C_{1-4} incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo y terc-butilo. El término alquilo C_{1-5} incluye metilo, etilo, 2-propilo, n-butilo, 2-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo, pentan-2-ilo, pentan-3-ilo, y terc-pentilo, iso-pentilo.

25

30

El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

35

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo radical en el que dicho radical alquilo ese mismo tal como se ha definido para el término "alquilo" excepto en que el radical alquilo tiene adicionalmente de 1 a 5 átomos de halógeno unidos a la cadena de alquilo. Por ejemplo, haloalquilo C_1 incluye $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y similares, haloalquilo C_2 incluye $-CH_2F$, CHF_2 , CF_3 , $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CHF_2$, $-CF_2CF_3$ y similares, haloalquilo C_{1-3} se define para que incluya $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHClCH_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CF_3$, y similares, haloalquilo C_{1-4} se define para que incluya $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CHClCH_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $CHClCF_2CH_2CH_3$, $CF_2CH_2CH_2CHF_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$, y similares.

40

El término "hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo en el que dicho radical alquilo es el mismo tal como se ha definido para el término "alquilo" excepto en que el radical alquilo tiene adicionalmente 1 o 2 grupos hidroxilo unidos a la cadena de alquilo. Por ejemplo, hidroxialquilo C_{2-4} incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2,4-dihidroxibutilo y similares.

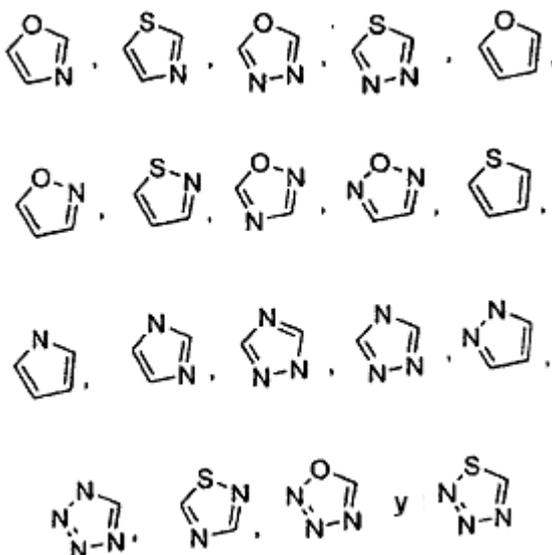
45

La expresión "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un radical de sistema de anillo de heteroarilo en el que dicho heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre los grupos que consiste en N, O y S y hasta 3

50

heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Si no se define de otro modo, el sistema de anillos de 5 miembros está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂, o CN. El punto de unión del sustituyente o sustituyentes opcionales así como el resto de la molécula se pueden seleccionar desde cualquier posición en la que exista una valencia abierta. Algunos ejemplos de heteroarilos de 5 miembros incluyen:

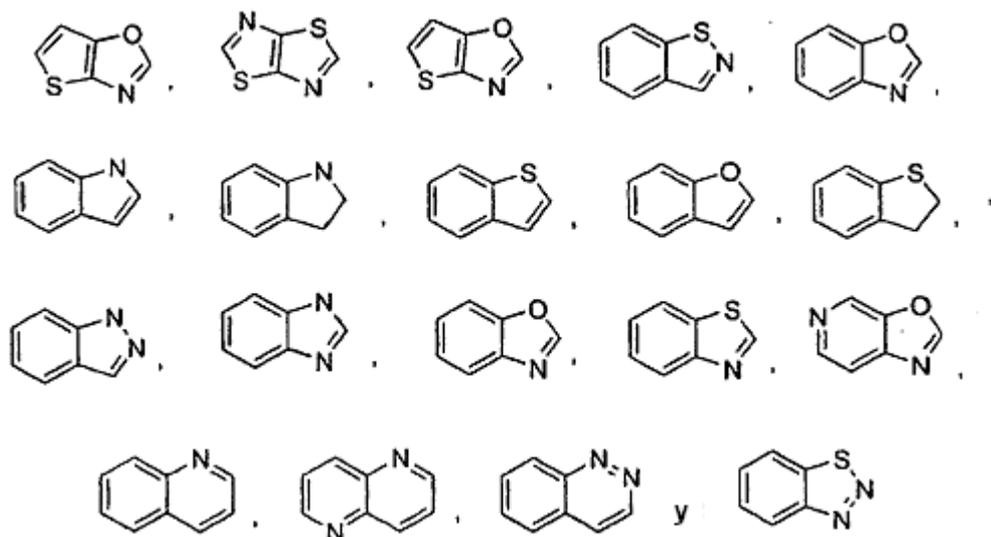
5



La expresión "heteroarilo bicíclico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos condensado con bicíclico en el que al menos uno de los dos anillos está sustituido con al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. El sistema de anillos de heteroarilo bicíclico contiene de 8 a 12 átomos en la cadena principal y puede contener un total de hasta 4 heteroátomos en la cadena principal. Los sistemas de anillos de heteroarilo bicíclico de la presente invención requieren que al menos uno de los dos anillos sea aromático pero los dos anillos en conjunto también pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). Algunos ejemplos no limitantes de sistemas de anillos de heteroarilo bicíclico se proporcionan a continuación:

10

15



20

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes como sólidos y cuando están presentes de este modo, pueden estar en una forma amorfa o pueden ser cristalinos. Cuando los compuestos de la presente invención están en la forma cristalina, pueden estar presentes como un solo polimorfo o una mezcla de polimorfos o incluso como una mezcla de material amorfo junto con uno o más polimorfos distintos - la invención no se limita de acuerdo con ninguna forma en estado sólido o líquido en particular.

25

Los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro estereogénico y por lo tanto, existen en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian solamente en su

colocación en el espacio. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer, lo más habitualmente porque contienen un átomo de carbono sustituido de forma asimétrica que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" se refiere a uno de un par de moléculas que son imágenes especulares la una de la otra y no se pueden superponer. Los diastereómeros son estereoisómeros que no se relacionan como

- 5 imágenes especulares, lo más habitualmente porque contienen dos o más átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica. "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Por lo tanto, "R" y "S" indican las configuraciones relativas de los sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.
- 10 Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o se representa con la estructura, estereoisómero nombrado por representados es puro en al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 99 % o un 99,9 % en peso con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se nombra o se representa con la estructura, el enantiómero representado o nombrado es ópticamente puro en al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 99 % o un 99,9 % en peso. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del
- 15 enantiómero frente al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

- Los compuestos de la invención se pueden preparar con isómeros individuales mediante la incorporación o partiendo de un isómero específico, síntesis específica de isómeros o resolución a partir de la mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), la
- 20 formación de la sal de la forma ácida de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), la formación de un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido, amina o alcohol ópticamente puros (seguido de separación cromatográfica y retirada del agente auxiliar quiral), o resolución de una mezcla isomérica de un material de partida o
- 25 de un producto final usando diversos métodos cromatográficos bien conocidos.

- Cuando los compuestos de la presente invención incluyen uno o más sitios básicos tales como aminas, se pueden preparar sales de adición ácida y la presente invención incluye dichas sales de adición ácida. Algunas sales de adición ácida representativas (no limitantes) incluyen clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, acetato,
- 30 bencenosulfonato, mesilato, besilato, benzoato, tosilato, citrato, tartrato, sulfato, bisulfato, lactato, maleato, mandelato, valerato, laurato, caprilato, propionato, succinato, fosfato, salicilato, napsilato, nitrato, tanato, resorcinato y similares, incluyendo sales polipróticas así como mezclas de las sales de adición ácida. En los casos en los que está presente una amina, la presente invención también incluye sales de amonio cuaternizado de esas aminas. Se debería observar que también se incluyen N-óxidos de aminas dentro de la definición de los compuestos de la
- 35 presente invención. De forma análoga, cuando los compuestos de la presente invención incluyen uno o más sitios ácidos tales como ácidos carboxílicos, fenoles y similares, se pueden preparar sales de adición básica y la presente invención incluye dichas sales de adición básica. Por ejemplo, algunos compuestos ácidos representativos (no limitantes) de la presente invención pueden estar presentes como sus formas de litio, sodio, potasio, amonio, trialkilamonio, calcio, magnesio, bario y similares.

- 40 Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes como solvatos y dichos solvatos están incluidos dentro del alcance de la presente invención incluso cuando no se describen de forma explícita. Dichos solvatos son preferentemente hidratos pero pueden ser solvatos formados por otros disolventes, preferentemente cuando se considera que esos disolventes no son tóxicos o al menos aceptables para la administración a mamíferos,
- 45 preferentemente seres humanos. Los solvatos pueden ser estequiométricos o no estequiométricos, únicos o en combinación. Algunos solvatos a modo de ejemplo incluyen agua, etanol, ácido acético y similares.

- La utilidad terapéutica de estos compuestos incluye su uso en el "tratamiento" de un mamífero, preferentemente un ser humano cuando se entiende que el tratamiento incluye tratar, prevenir, o mejorar los síntomas asociados con, o
- 50 reducir la incidencia de, reducir la patogénesis de, facilitar la recuperación de o retrasar el comienzo del síndrome, enfermedad, dolencia o afección que se está considerando. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en patologías o afecciones en las que no se percibe una deficiencia, enfermedad o dolencia evidente pero en su lugar, cuando se puede obtener una afección, sensación, rendimiento, capacidad o estado preferente e a través de intervención terapéutica con un compuesto de la presente invención.

- 55 Los compuestos de la presente invención, cuando se usan como agentes terapéuticos se pueden administrar mediante cualquier método conocido para un experto en la materia tal como por vía oral, por vía bucal, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía transdérmica, por vía intradérmica, por vía intravascular, por vía intranasal, por vía sublingual, por vía intracraneal, por vía rectal, por vía intratumoral, por vía
- 60 intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía pulmonar, por vía ocular y por vía intratumoral.

- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para tratar (terapéutica o profilácticamente) el
- 65 trastorno diana. Por ejemplo, una cantidad eficaz es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, causar la regresión del trastorno que se está tratando, o potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de

otra terapia.

Cuando se administran, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden administrar una vez al día o con diariamente con múltiples dosis tal como dos veces al día, tres veces al día y cuatro veces al día.

5 En una realización de la presente invención, el compuesto se administra por vía oral cuando se puede formular para administración mediante dosificación sólida o administración mediante dosificación líquida. La administración mediante dosificación líquida se puede presentar en forma de un comprimido, gránulo, cápsula, píldora, gránulo, polvo y similares. las formulaciones de dosificación líquida incluyen jarabes, soluciones, geles, suspensiones, 10 elixires, emulsiones, coloides, aceites, y similares.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden ser sólidos y cuando se presentan como sólidos, pueden tener un tamaño de partícula definido. Cuando el compuesto de la presente invención no es particularmente soluble en agua, en ocasiones es preferente administrar el compuesto con un 15 determinado tamaño de partícula – un tamaño de partícula con un intervalo preferente en el que el tamaño de medio partícula promedio es inferior a 100 micrómetros, o 75 micrómetros, o 50 micrómetros, o 35 micrómetros, o 10 micrómetros o 5 micrómetros.

Las formulaciones de dosificación sólida comprenderán al menos un compuesto de la presente invención junto con uno o más excipientes farmacéuticos. Esos excipientes son conocidos por un experto en la materia e incluyen, a modo de diluyentes ejemplo no limitantes(monosacáridos, disacáridos y alcoholes polihídricos que incluyen almidón, manitol, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, xilitol, fructosa y similares), aglutinantes (almidón, gelatina, azúcares naturales, gomas, ceras y similares), agentes disgregantes (ácido algínico, carboximetilcelulosa (cálcica o sódica), celulosa, croscarmelosa, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón 20 glicolato sódico, agar y similares), agentes de tamponamiento ácidos o básicos (citratos, fosfatos, gluconatos, acetatos, carbonatos, bicarbonatos y similares), agentes quelantes (ácido edético, edetato cálcico, edetato disódico y similares), conservantes (ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, benzoato potásico, sorbato potásico, ácido sórbico, benzoato sódico y similares), agentes deslizantes y lubricantes (estearato cálcico, aceites, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, fumarato sódico, sílice coloidal, estearato de cinc, oleato sódico, ácido esteárico, y 30 similares), antioxidantes y/o conservantes (tocoferoles, ascorbatos, fenoles, y similares) y agentes acidificantes (ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico y similares) así como agentes colorantes, agentes de revestimiento, agentes saborizantes, agentes de suspensión, desecantes, humectantes y otros excipientes conocidos por los expertos en la materia.

Las formulaciones de dosificación sólida de la presente invención se pueden preparar de diferentes formas incluyendo lo más habitualmente, comprimidos y cápsulas. Los comprimidos deben formular mediante una gran diversidad de métodos conocidos por un experto en la materia que incluyen, por ejemplo, preparar una mezcla de polvo seco de la sustancia farmacológica en combinación con uno o más de los excipientes que granulan la mezcla y 35 prensar en conjunto en un comprimido y opcionalmente revestir el comprimido con un revestimiento entérico o no entérico. El revestimiento final incluye por lo general un pigmento protector de la luz tal como óxido de titanio y una goma laca o cera para mantener el comprimidos seco y estable. Aunque no se pretende quedar limitado por la teoría o ejemplos, en algunos casos podría ser preferente preparar los comprimidos mediante granulación del fármaco en húmedo con uno o más de los excipientes y a continuación extruir el material granulado.

Las formas de dosificación sólida de la presente invención también incluyen cápsulas en las que se encierra el fármaco dentro de la cápsula en forma de polvo junto con excipientes opcionales o en forma de gránulos que contienen habitualmente y que incluyen uno o más excipientes junto con el fármaco y en las que el gránulo a su vez se puede revestir opcionalmente, por ejemplo, de forma entérica o no entérica.

En determinadas realizaciones de la presente invención, las formulaciones de dosificación sólida de la presente invención se formulan en una formulación de liberación sostenida. Dichas formulaciones son conocidas por los expertos la materia y generalmente se basan en la co-formulación del fármaco con una o más sustancias que forman matrices que ralentizan la liberación del modulador del receptor de andrógenos que prolonga de este modo la duración del compuesto en el tracto digestivo y que por lo tanto prolonga la vida media de los compuestos. Algunas 50 sustancias que forman matrices no limitantes incluyen hidroxipropil metilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa sódica y similares.

En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos se formulan para una administración distinta que a través de una forma de dosificación oral sólida. Por ejemplo, en determinados casos podría ser preferente 60 administrar un compuesto de la presente invención mediante una vía pulmonar. Por lo general, una vía pulmonar de administración se refiere a que el compuesto de la presente invención se inhala en el pulmón a través del que se absorbe en la circulación. Dicha vía de administración tiene la ventaja de que evita un primer efecto de paso al hígado posiblemente aumentando de este modo la biodisponibilidad así como la disminución o la eliminación de efectos agonistas de andrógenos no deseados sobre el hígado tales como aumento de enzimas hepáticas y/o disminución de HDL. La formulación de un compuesto de la invención para administración pulmonar se puede 65 realizar por micronización del compuesto de la invención hasta un tamaño de partícula muy fino, por lo general con

un diámetro medio promedio inferior a 20 micrómetros, o inferior a 10 micrómetros o entre 2 y 5 micrómetros. A continuación, el polvo se puede inhalar en sí mismo o con más probabilidad se puede mezclar con uno o más excipientes tales como lactosa o maltosa. A continuación, el polvo se puede inhalar en un dispositivo de inhalación de polvo seco una o múltiples veces al día dependiendo del compuesto en particular y de la necesidad de los
 5 pacientes. Además, en la presente invención también se incluyen otros tipos de formas de dosificación pulmonar. Como una alternativa a la administración de polvo seco, el compuesto de la presente invención se puede suspender en un medio de aerosol y se puede inhalar como una suspensión a través de un inhalador o un nebulizador de dosis medida.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración transdérmica. La ventaja eficaz de estos compuestos se puede obtener a través de una gran diversidad de opciones transdérmicas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular para parches de difusión pasiva cuando se incrustan preferentemente en una matriz que permite la difusión lenta del compuesto en la circulación del sujeto tratado. Con este fin, el compuesto se disuelve o se suspende preferentemente en disolventes que incluyen, a modo de ejemplos
 15 no limitantes, uno o más de etanol, agua, propilenglicol, y Klucel HF. En algunos casos, una matriz de polímero (por ejemplo, adhesivo de acrilato) comprenderá todo el volumen de la formulación transdérmica. En algunos casos, las formulaciones transdérmicas se pueden diseñar para que sean compatibles con tecnologías alternativas de administración transdérmica. Por ejemplo, algunas tecnologías transdérmicas consiguen una administración más elevada y/o más consistente al crear microporos en la piel usando radio frecuencia, calor, ultrasonido su electricidad.
 20 En algunos casos, los compuestos de la presente invención se pueden usar con tecnología de microaguja en la que el compuesto se carga en agujas muy pequeñas que no necesitan penetrar en la dermis para ser eficaces.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. A modo de ejemplo no limitante, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes
 25 antilipídemicos (estatinas, fibratos, aceites omega-3, niacinatos y similares), antirresortivos óseos (bisfosfonatos, estrógenos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), calcitonina, y similares), agentes anabólicos óseos (PTH y fragmentos, por ejemplo teriparatida, PTHRP y análogos por ejemplo BaO58), antidiabéticos (por ejemplo, sensibilizantes de insulina, absorción de glucosa e inhibidores de la síntesis (por ejemplo, metformina)), agentes antiansiedad, antidepresivos, agentes antiobesidad, agentes anticonceptivos,
 30 agentes anticáncer, agonistas de PPAR γ (por ejemplo, pioglitazona), y similares. Cuando se usan en combinación, los compuestos de la presente invención se pueden co-formular o coadministrar, en la que dicha coadministración no requiere dosificación exactamente al mismo tiempo pero en su lugar indica que el paciente se está sometiendo a tratamiento con uno o más de los agentes adicionales durante el periodo de tiempo de tratamiento con los moduladores de andrógenos selectivos de la presente invención. Por lo tanto, el fármaco o fármacos adicionales
 35 para tratamiento de combinación se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o separadamente a partir de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de acuerdo con diferentes programas de dosificación y la dosificación se puede ajustar cuando el sujeto lo considere necesario o preferentemente por el
 40 sujeto en consulta con un experto en medicina cualificado. La dosificación de los compuestos de la presente invención se puede producir mediante múltiples vías en consecuencia, el programa de dosificación y las cantidades dependen no solamente del peso, sexo, edad, terapia contemplada del sujeto en particular, etc., sino también de la vía del fármaco elegida.

45 A modo de ejemplo no limitante, los compuestos de la presente invención se pueden dosificar por vía oral en una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más de tres al día dependiendo de las necesidades en particular de ese sujeto, la formulación del fármaco, etc. por lo general, la dosificación será de aproximadamente 0,01 mg a 500 mg de fármaco por dosificación diaria, por ejemplo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, tal como
 50 de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg de fármaco por dosificación diaria, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 150 mg de fármaco por dosificación diaria, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de fármaco por dosificación diaria.

Se entiende que la cantidad de compuesto dosificado al día se puede administrar cada día, con un día entre medias, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, etc. Por ejemplo, con la administración con un día entre medias,
 55 una dosis de 5 mg al día se puede comenzar un lunes con una primera dosis posterior de 5 mg al día administrada el miércoles, una segunda dosis posterior de 5 mg al día administrada el viernes, etc. En una realización, un compuesto de la presente invención se dosifica una vez cada siete días.

Los compuestos de la presente invención también se pueden dosificar en una base mensual que significa que la
 60 administración se realiza una vez al mes. Además, los compuestos de la presente invención se pueden dosificar en una base semanal (una vez a la semana), cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas durante un solo día o varios días.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden dosificar según sea necesario o con un programa
 65 "según sea necesario" "pm", y "a voluntad". En este tipo de dosificación, los compuestos de la presente invención se administran en una dosis terapéuticamente eficaz durante algún tiempo antes de comenzar una actividad en la que

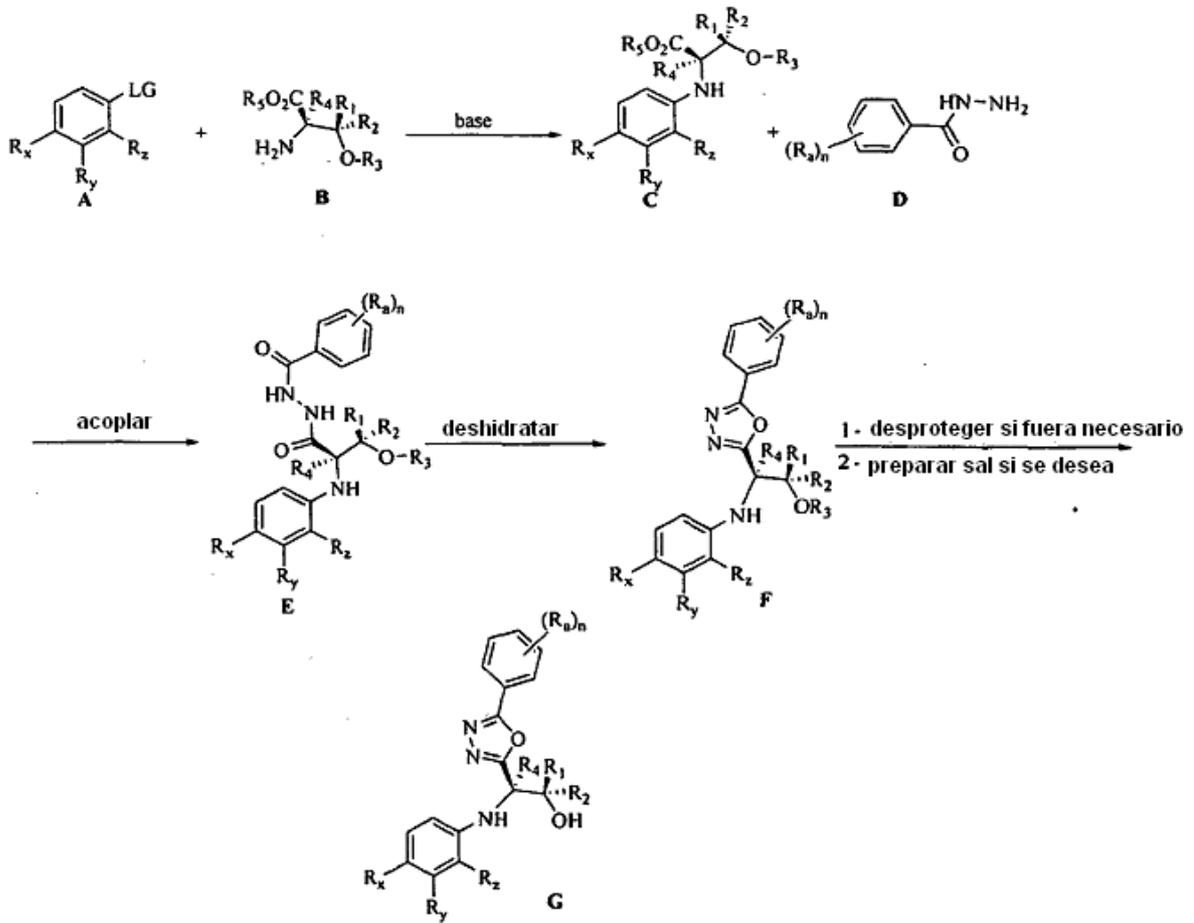
se desea el efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención. La administración se puede realizar inmediatamente antes de dicha actividad, que incluye aproximadamente 0 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, o aproximadamente 10 horas antes de dicha actividad, dependiendo de la formulación.

En algunos casos, se usan grupos protectores en la síntesis de los compuestos de la presente invención y se debería observar que existe un conjunto diverso de grupos protectores y estrategias que se pueden usar en síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts (2006) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*) y que cuando un grupo protector se menciona genéricamente, se debería considerar cualquier grupo protector apropiado.

En algunos casos, se usan grupos salientes en la síntesis de compuestos de la presente invención. Cuando se menciona un grupo saliente específico, se debería observar que también se podrían usar otros grupos salientes. Por lo general, los grupos salientes incluyen los grupos que pueden estabilizar un anión. En el caso de sustituciones aromáticas nucleófilas, el grupo saliente puede ser un anión o un grupo con carga neutra. En algunos casos, el grupo saliente para la sustitución aromática nucleófila puede ser un grupo que por lo general no se considera que sea un anión estabilizado (por ejemplo, fluoruro o hidruro). Aunque no se pretende quedar ligado a la teoría o a los ejemplos, algunos grupos salientes nucleófilos habituales incluyen halógenos, sulfonatos (O-mesilatos, O-tosilatos, etc), hidruros, aminas cuaternizadas, nitro, y similares. El análisis y ejemplos adicionales se pueden encontrar en libros de texto destacados sobre química orgánica que incluyen, por ejemplo, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª Edición.

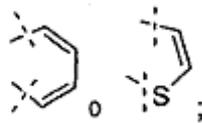
En el esquema 1, se expone un método general para preparar los compuestos de la presente invención. El Esquema 1 es útil para la síntesis de 1, 3, 4 - oxadiazoles sustituidos con fenilo. En el esquema 1, el material de partida usado es un anillo de fenilo sustituido con un grupo saliente en el que ese grupo saliente por lo general es un halógeno, preferentemente un flúor pero también pueden ser grupos salientes adicionales tales como sales de trialkilamonio y similares. El grupo que desplaza al grupo saliente es compuesto de amina de fórmula B. Las aminas se pueden preparar mediante diferentes métodos bien conocidos por los expertos en la materia y en muchos casos, las aminas son hidroxil-aminoácidos disponibles en el mercado (por ejemplo, D-treonina, D-serina, D-alo-treonina, etc). Por lo general, la reacción se realiza en presencia de una base para facilitar el desplazamiento. Por lo general, se pueden usar bases inorgánicas tales como se añadió K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH, etc. para conseguir un buen efecto, o en algunos casos podrían ser preferentes bases orgánicas (Et_3N , etc.) dependiendo del disolvente, reactivos, etc. Por lo general, se elige un disolvente que pueda disolver al menos alguno de cada uno de los componentes de la reacción. Por lo general son preferentes disolventes polares ya que ayudan a facilitar la disolución de uno o más de los componentes así como a acelerar con las reacciones de sustitución nucleófila. El DMSO puede ser un disolvente muy bueno para estas reacciones pero también se deberían considerar otros disolventes tales como alcoholes, DMF, HMPA, etc.. Después de la reacción de edición, el producto C se aísla y se lleva a la siguiente etapa. Las técnicas de aislamiento son bien conocidas por los expertos en la materia e incluyen cromatografía y/o cristalización. A continuación, el producto de la reacción C se acopla a una acil hidrazida de fórmula D. En casos en los que R_5 no es hidrógeno, R_5 se puede escindir antes de la reacción de acoplamiento suponiendo que se usen condiciones de tipo acoplamiento convencional (EDCI, DCC, anhídrido mixto, etc.). En algunos casos, podría ser preferente hacer reaccionar la acil hidrazida 4 con el compuesto C incluso cuando R_5 sea distinto de hidrógeno (por ejemplo, alquilo o bencilo) debido a la nucleofilia de la hidrazida. Además, en casos en los que R_3 es hidrógeno, el alcohol se puede proteger opcionalmente en este punto antes del acoplamiento de la hidrazida si un alcohol libre interfiere básicamente en el acoplamiento. Después de la formación del producto acoplado D, el producto de bis-acil hidrazida se puede deshidratar usando un número de reactivos potenciales bien conocidos por los expertos en la materia. algunos reactivos posiblemente útiles incluyen trifenilfosfina, trifenilfosfina soportada sobre polímero, Cl_2 , Br_2 , I_2 , CCl_3CN ; $ClCH_2CH_2Cl$, $BrCH_2CH_2Br$, CCl_4 , CBr_4 , Cl_4 , $Cl(CO)(CO)Cl$, $POCl_3$, PCl_5 , $SOCl_2$, H_2SO_4 , HCl, H_3PO_4 , $O(SO_2CF_3)_2$, TMS-polifosfato, $MeOC(=O)N^+SO_2N^+Et_3$ (reactivo de Burgess), diazofosforeno, cloruro de toluenosulfonilo, CH_3SO_2Cl , CF_3SO_2Cl , P_2O_5 , $Me_2^+N=CH-OPCl_2$ reactivo de Lawesson, 2-*terc*-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, 2-*terc*-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina soportada sobre poliestireno, $ig(Me_3Si)_2NH$. Si el alcohol no está protegido en este punto (R_5 = hidrógeno), a menudo es preferente protegerlo antes de la deshidratación. Algunos grupos de protección que se ha encontrado que son particularmente útiles incluyen grupos trialkil sililo (por ejemplo, TBDMS) pero también podrían ser útiles otros grupos tales como ésteres, éteres, etc.. También se podrían considerar grupos de protección en otras posiciones de la molécula dependiendo de la estructura del compuesto y la probabilidad de interferencia de ese grupo durante cualquier punto en la síntesis que incluye la reacción de ciclo-deshidratación. Por ejemplo, cuando R_a es un fenol, podría ser ventajoso protegerlo como, por ejemplo, su trialkilsilil éter correspondiente. En dichos casos, podría ser ventajoso proteger simultáneamente el fenol y alcohol al mismo tiempo, usando el mismo grupo protector, aumentando de este modo la eficacia de la síntesis. Después de la deshidratación para formar el oxadiazol, se pueden producir manipulaciones adicionales tales como desprotección, preparación de una sal, o conversión de uno de los grupos variables en un grupo diferente que entra en cualquiera de las realizaciones de estructura de Markush de la invención.

Esquema 1

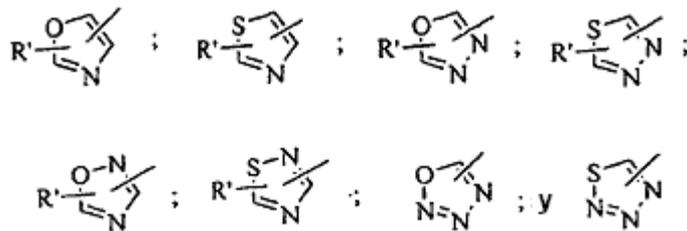


R_x es CN, Cl, Br, NO₂ o R_{x1}; R_y es CH₃, CF₃, o halógeno; R_z es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₃, NO₂, NH₂, OMe, Cl u OH; o R_y y R_z en conjunto forman

5



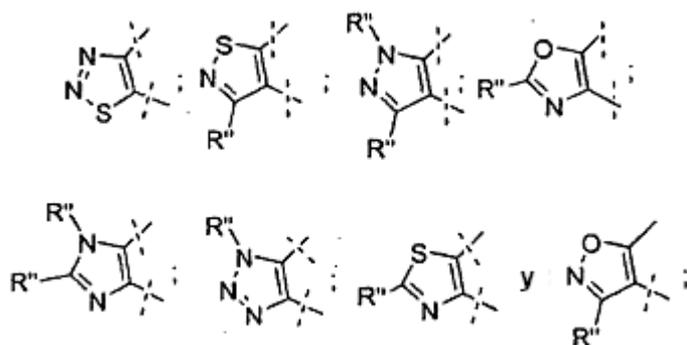
R_{x1} es heteroarilo de 5 miembros, seleccionando dicho heteroarilo entre



10

R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, CF₃, o halógeno; o R_x y R_y junto con el grupo fenilo al que están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionados entre:

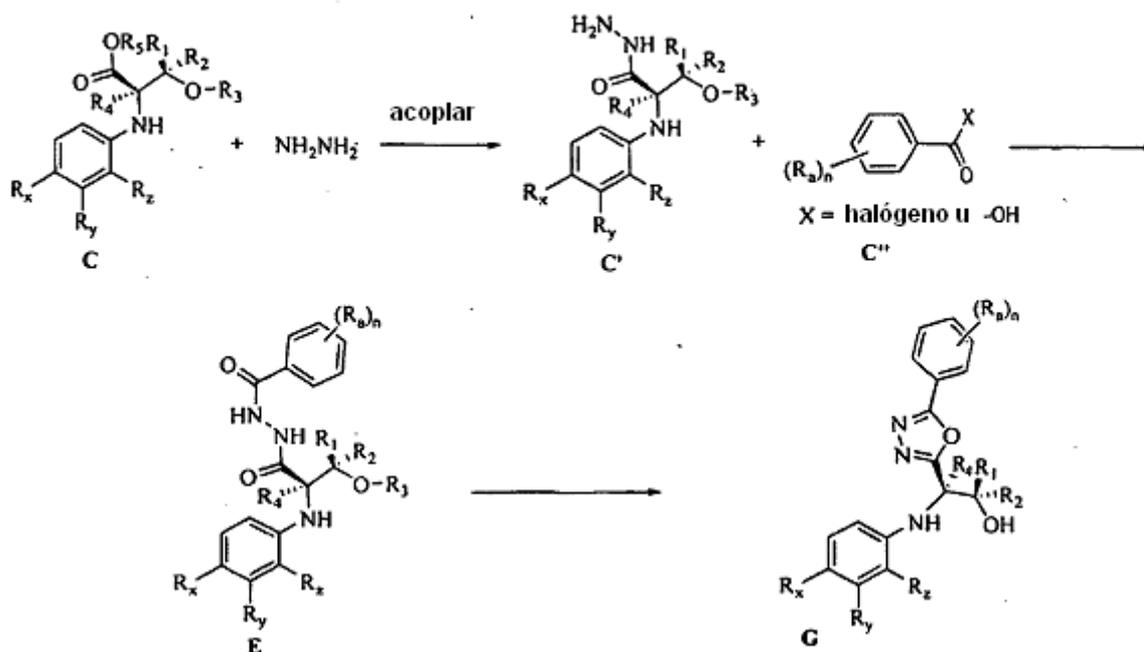
15



5 en los que cada R'' es independientemente hidrógeno, CF₃, o alquilo C₁₋₂; R_a es alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1-2 CN, OH o heteroarilo de 5 miembros), heteroarilo de 5 miembros, CN, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, OH, Oalquilo C₁₋₃, Ohaloalquilo C₁₋₃, OSO₂-fenilo, (en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo), y S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃; n es 0, 1, 2 o 3; R₁ y R₂ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o fenilo; R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilalquilo C₂₋₄, bencilo (en el que el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₆, OCF₃), acilo C₁₋₆; o benzoilo; R₄ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; R₅ también puede ser SiR_aR_bR_c (en el que R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo); y R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo.

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula **G** del esquema I se podrían preparar con la ruta alternativa que se ilustra en el esquema 1a. En la ruta alternativa, la acil hidrazida usada en la preparación del precursor de diacil hidrazida del 1,3,4-oxadiazol está presente en la porción núcleo de la molécula en lugar de en la porción fenacilo. R₅ puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo. En el caso en el que R₅ es hidrógeno, la acil hidrazida **C'** se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento entre el ácido carboxílico e hidrazina usando condiciones de reacción de acoplamiento convencionales conocidas por los expertos en la materia. Cuando R₅ es alquilo C₁₋₆ o bencilo, la acil hidrazida se puede preparar haciendo reaccionar el éster directamente con hidrazina, calentando la reacción y usando base si fuera necesario. A continuación, la diacilhidrazida **E** se puede llevar sobre el producto final **G** tal como se ha demostrado anteriormente en el esquema 1.

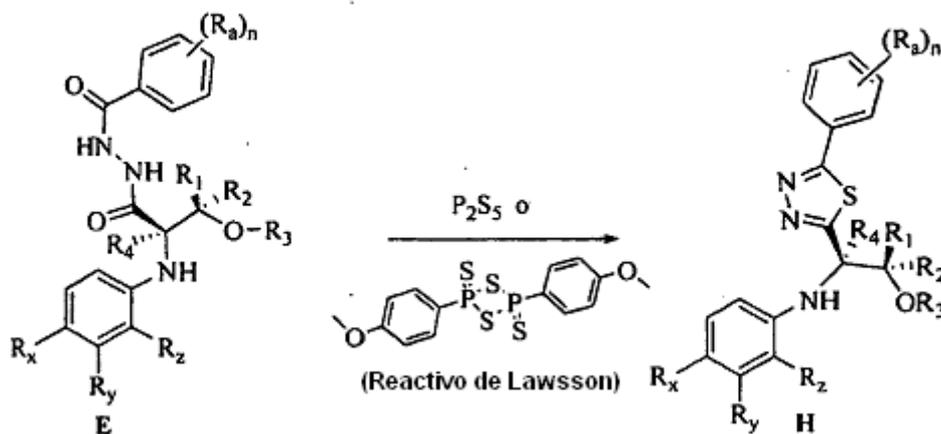
Esquema 1a



25 Además, grupos heteroarilo adicionales además del the 1,3,4 - oxadiazol y realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, se podrían preparar tiadiazoles de acuerdo con del esquema 2, usando el compuesto intermedio **E** y haciendo reaccionar con un agente de tionación tal como P₂S₅ o reactivo de Lawesson. La tionación y la deshidratación se podrían conseguir en la misma etapa y el compuesto de fórmula **H** se puede aislar sin

manipulación adicional. Para esta secuencia de tiónación/deshidratación tal como fue el caso para la deshidratación que se produjo en el esquema 1, R₃ podría ser preferentemente un grupo protector para minimizar la reacción en esa posición durante la tiónación/deshidratación.

Esquema 2

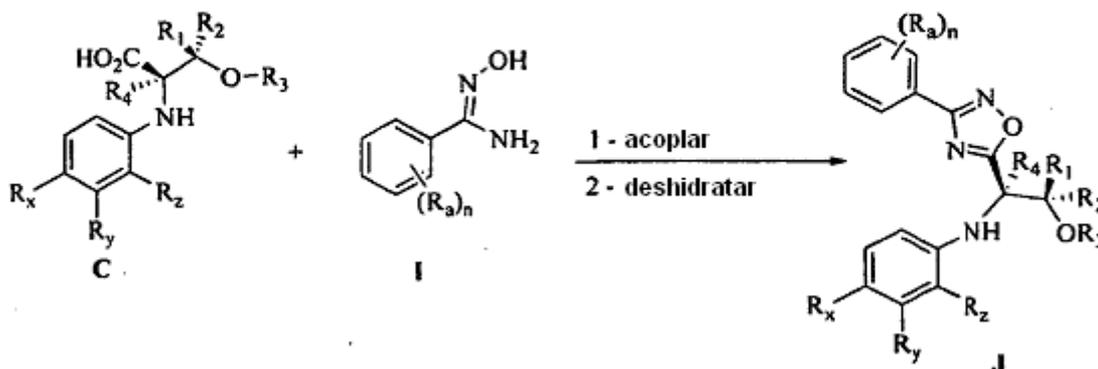


5

Además, se pueden preparar isómeros de oxadiazol adicionales y son útiles para los métodos de la presente invención. Por ejemplo, el esquema 3 ilustra cómo se puede acoplar una N'-hidroxibenzoimidamida al carboxílico y a continuación ciclar para producir el derivado de 1, 2, 4 - oxadiazol de fórmula estructural **J**. La reacción de ciclación se puede realizar en muchas condiciones suaves que incluyen, por ejemplo, HCl o calentamiento y en algunos casos se podrían producir durante la reacción de acoplamiento entre la hidrazida y el ácido.

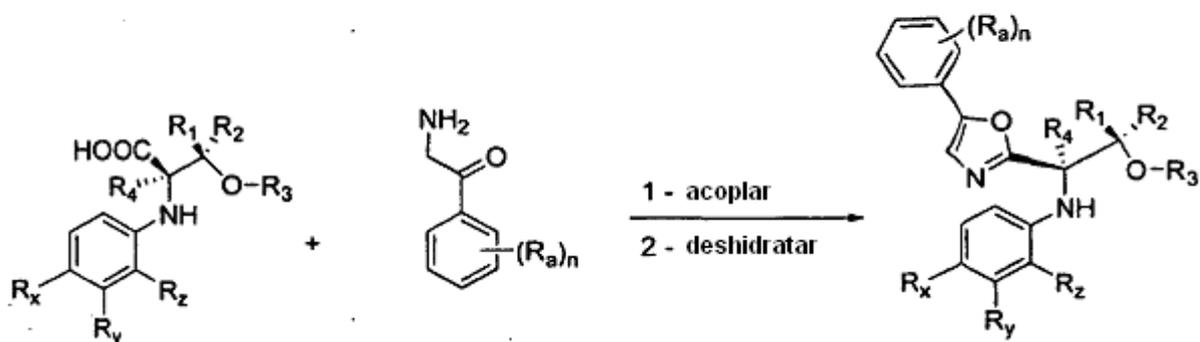
10

Esquema 3



15 Además, se pueden preparar otros anillos heteroarilo en lugar de A variable. Por ejemplo, se puede preparar un derivado de 1,3 oxazol mediante el método que se ilustra en el esquema 4 que se muestra a continuación.

Esquema 4



DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

- 5 Para demostrar la utilidad de los compuestos de la presente invención, se realizó un ensayo de unión al receptor de andrógenos en el que se muestra que muchos de los compuestos de la presente invención demuestran una afinidad significativa para el receptor de andrógenos. El ensayo se realizó tal como lo especifica el fabricante (Invitrogen, Madison, WI). En resumen, 1 μ l de compuesto 10 mM se añadió a 500 μ l de tampón de identificación sistemática de AR en un tubo eppendorf de 1,5 ml para preparar una solución de reserva 2×10^{-5} M. Se prepararon diluciones en serie 10 veces de los compuestos de ensayo variando la concentración de 10^{-5} M a 10^{-12} M. Cada dilución se añadió por triplicado a una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro. Los compuestos de ensayo se diluirán 2 veces en la reacción final. El complejo AR-Fluormone™ 2x se preparó con Flourmone AL Green™ 2 nM y AR 30 nM. Se usaron alícuotas de 25 μ l de complejo 2x para cada pocillo de reacción, de modo que el volumen de reacción final era de 50 μ l por pocillo. La placa se cerró herméticamente con una cubierta de papel de aluminio y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 4 h. Se midieron los valores de polarización para cada pocillo. Los valores de polarización se representaron frente a la concentración del compuesto de ensayo. La concentración del compuesto de ensayo que da como resultado la mitad del desplazamiento máximo es igual a la CI_{50} del compuesto ensayo. Como un control, se realizó una curva de competición para R1881 (metiltrienolona) para cada ensayo. El ajuste de la curva se realizó usando eso puede GraphPad Prism® de GraphPad™ Software Inc. Los datos de unión se indican como una sola determinación si el experimento se realizaba solamente una vez y como el promedio de los experimentos si el experimento de unión se realizaba dos o más veces con ese compuesto. Los resultados exponen en la Tabla 1.

MODELO DE RATA *IN VIVO* DEL ENSAYO DE HERSCHBERGER DE ACTIVIDAD ANDROGÉNICA Y ANABÓLICA EN RATAS

- El siguiente es un procedimiento habitual de la evaluación *in vivo* de los andrógenos selectivos de la presente invención. En particular, este ensayo observa principalmente la capacidad de los andrógenos selectivos de la presente invención para aumentar el tamaño del músculo en una rata castrada, inmadura. Además, los efectos androgénico se observan principalmente al pesar la próstata y las vesículas seminales. Los compuestos selectivos mostrarán un mayor aumento en el músculo elevador del ano con respecto a la próstata y a las vesículas seminales cuando se comparan con animales castrados, tratados con testosterona o con animales intactos que no se han tratado. Las ratas macho de Sprague Dawley inmaduras se obtuvieron en los Laboratorios Charles River (Stoneridge, NY). Todos los animales se mantuvieron en una habitación con temperatura y humedad controladas con un ciclo de luz de 12 horas: oscuridad de 12 h, con acceso al alimento (TD 291615, Teklad, Madison, WI) y agua a voluntad. Las ratas se anestesiaron y se castraron (GDX) o se realizó cirugía de simulacro (SHAM). Después de un periodo de recuperación de 7 días, los animales se asignaron al azar de acuerdo con el peso y se asignaron a grupos de tratamiento ($n = 5$), SHAM, OVX + vehículo, OVX + tratados con Compuesto. Se administró propionato de testosterona (1 mg/kg de TP en DMSO al 5 %/aceite de maíz al 95 %) mediante inyecciones subcutáneas una vez al día, mientras que los compuestos de la invención se dosifican en vehículo (por lo general ciclodextrina al 20 % o carboximetilcelulosa al 0,5 %) y se administraron mediante sonda oral una vez al día. A continuación, las ratas se dosificaron una vez al día durante 4 días. Todos los animales se sacrificaron mediante la inhalación de dióxido de carbono 24 horas después de la última dosis. Los tejidos de próstata, vesícula seminal y músculo elevador del ano y vulva cavernosa (LABC) se retiraron, se pesaron y se registraron. Los pesos corporales se registraron para cada animal en el momento de la medida inicial y del sacrificio. Los resultados se exponen en la Tabla 2.

MODELOS *IN VIVO* DE PÉRDIDA ÓSEA Y PREVENCIÓN

- Los compuestos de la presente invención también se pueden someter a ensayo *in vivo* para determinar su efecto en la prevención de la pérdida ósea en modelos animales de pérdida ósea. Los modelos animales de pérdida ósea son bien conocidos por los expertos con una experiencia habitual en la materia. los ejemplos de modelos de pérdida

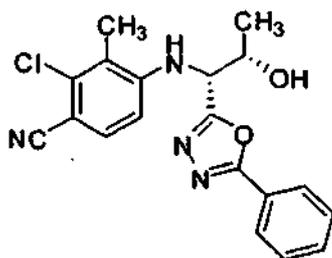
ósea incluyen los modelos ovariectomizados de rata y ratón. Existe una infinidad de ejemplos de dichos modelos en la técnica, algunos métodos y ejemplos no limitantes se proporcionan en Cesnjaj, *et al.*, European Journal of Clinical Chemistry y Clinical Biochemistry (1991), 29 (4), 211-219; Y.L. Ma *et al.*, Japanese Journal of Bone and Mineral Research 23 (Supl.): 62-68 (2005); Ornoy, *et al.*, Osteoporosis: Animal Models for the Human Disease; Animal Models of Human Related calcium Metabolic Disorders (1995), 105-126.

CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS

Todos los disolventes estaban disponibles en el mercado y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) sobre placas de gel de sílice (60 F254; EMD Chemicals) que se visualizaron usando luz ultravioleta, vapor de yodo, o tinción con vainillina. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (malla de 230-400, Silicycle) usando disolventes de pureza elevada disponibles en el mercado. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se determinaron en CDCl_3 , $\text{MeOH-}d_6$, $\text{DMSO-}d_6$, o acetona- d_6 usando un espectrómetro Varian Unity 400 MHz o un espectrómetro Varian Unity 500 MHz. Los desplazamientos químicos de protón (δ) son relativos a los picos del disolvente residual para cada disolvente deuterado y se expresan en ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios. Los espectrómetros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas HQT Quattro II de Waters. Todos los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato de punto de fusión Tottoli fabricado por Büchi y están sin corregir. Todas las hidrazidas se adquirieron o se prepararon de acuerdo con procedimientos que se describen en la bibliografía. Todos los reactivos químicos están disponibles en el mercado y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo.

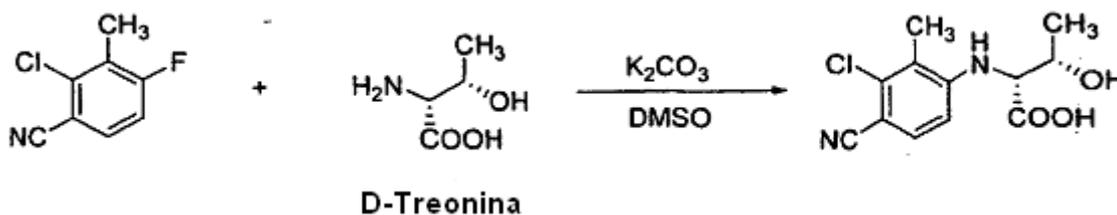
Ejemplo 1

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo



Compuesto Intermedio 1a

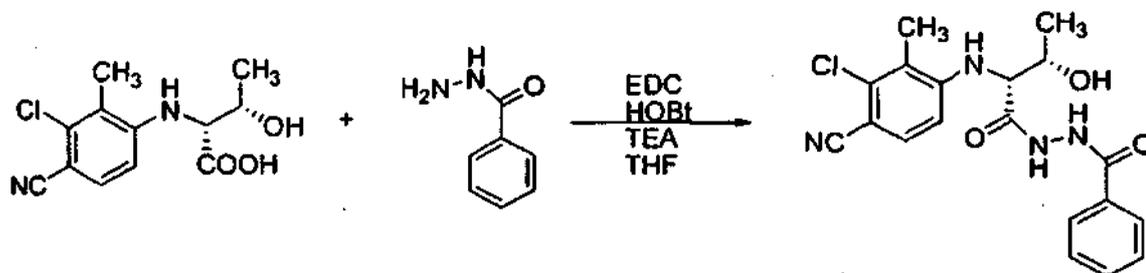
30 Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxitreónico



2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (CAS 796600-15-2, 45 g, 265,4 mmol) se mezcló junto con H-D-Thr-OH (37,92 g, 318,4 mmol) en DMSO (250 ml). Se añadió K_2CO_3 (73,35 g, 530,7 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para obtener el producto final purificado (39,0 g, 54 %) RMN ^1H (500 MHz, Acetona- d_6 , δ en ppm) 7,49 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 1b

***N'*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida**

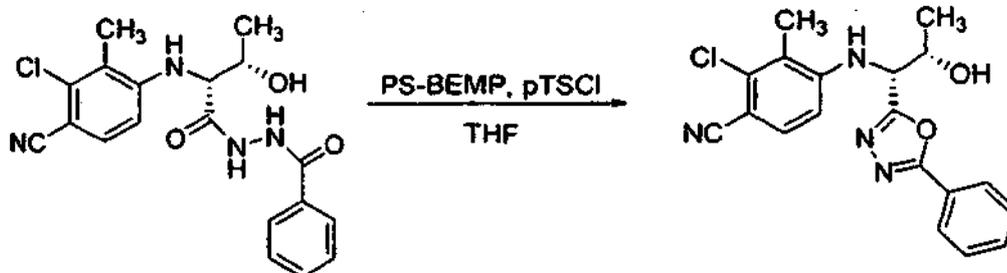


5

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 1A) (18,66 g, 69,45 mmol) e hidrazida benzoica (9,45 g, 69,45 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (500 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron hidroxibenzotriazol (HOBT) (9,38 g, 69,45 mmol), TEA (10,54 g, 104,17 mmol) seguido de Clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) (19,96 g, 104,17 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó basándose en TLC, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para proporcionar el producto de hidrazida en bruto (20,5 g, 74 %). RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 9,4-9,7 (s a, 2H), 7,94 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,68 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,37(s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 1

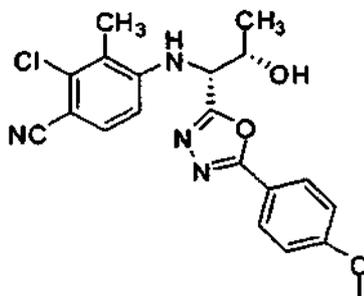
20 **2-cloro-4-((1*R*,2*S*-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo**



25 El material en bruto de la reacción anterior *N'*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 1b) (20,46 g, 52,89 mmol) se añadió a THF (800 ml) agitado a temperatura ambiente. Se añadió (2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazofosforina) fijada con poliestireno PS-BEMP (72,12 g, 158,67 mmol de base, 2,2 mmol de carga por gramo de base, Aldrich Chemical Company) a la solución seguido de adición lenta de cloruro de para-toluenosulfonilo (p-TSCI) (12,10 g, 63,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatógrafió sobre gel de sílice con hexanos:EtOAc (6:4) para obtener el producto (5,0 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,94 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

35

Ejemplo 2

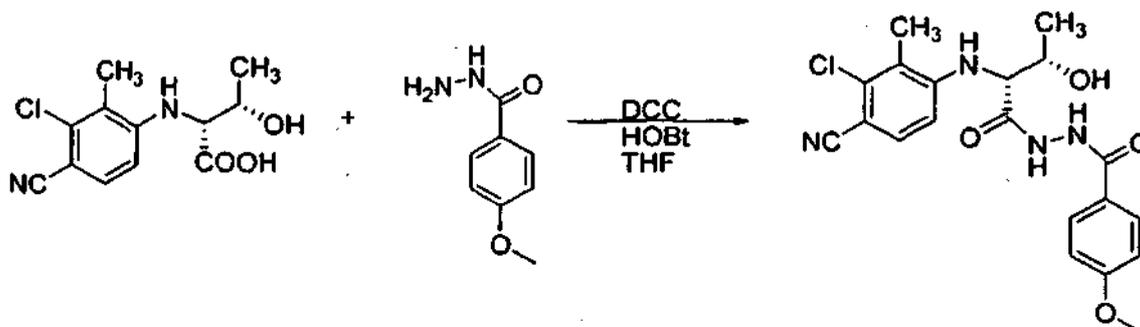
2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 2a

N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-metoxibenzohidrazida

10



Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (220 mg, 0,82 mmol) y 4-metoxibenzohidrazida (CAS 3290-99-1, 136 mg, 0,82 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (20 ml) y se enfriaron a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBt (111 mg, 0,82 mmol) seguido de diciclohexilcarbodiimida (DCC) (203 mg, 0,98 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Después de que la reacción se completa la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para obtener el producto de hidrazida en bruto (286 mg, 83 %). RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 7,96 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

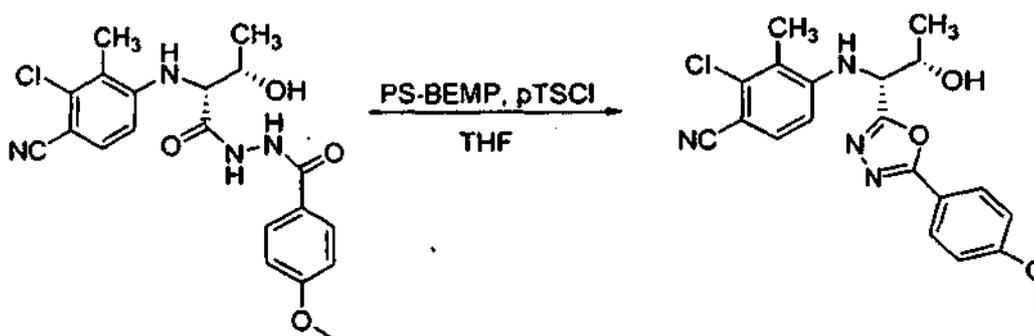
15

20

Ejemplo 2

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

25



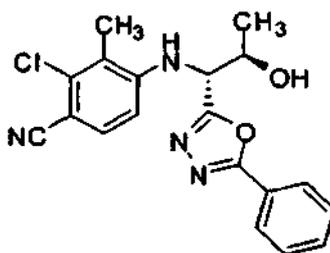
El material en bruto de la reacción inmediatamente precedente (Compuesto Intermedio 2a) N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-metoxi benzohidrazida (330 mg, 0,79 mmol) se añadió a THF (40 ml) y

30

se agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (1,08 g, 2,37 mmol de base) se añadió a la solución seguido de adición lenta de p-TSCI (166 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatografió sobre gel de sílice con Hex:EtOAc (6:4) para obtener el producto purificado (130 mg, 41 %). RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 7,93 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5,68 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

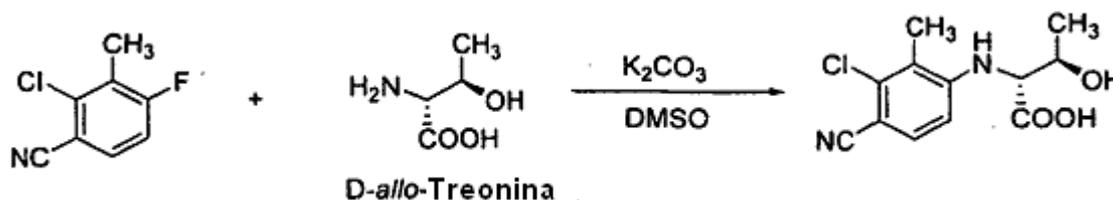
Ejemplo 3

2-cloro4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo



15 Compuesto Intermedio 3a

Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxitreónico

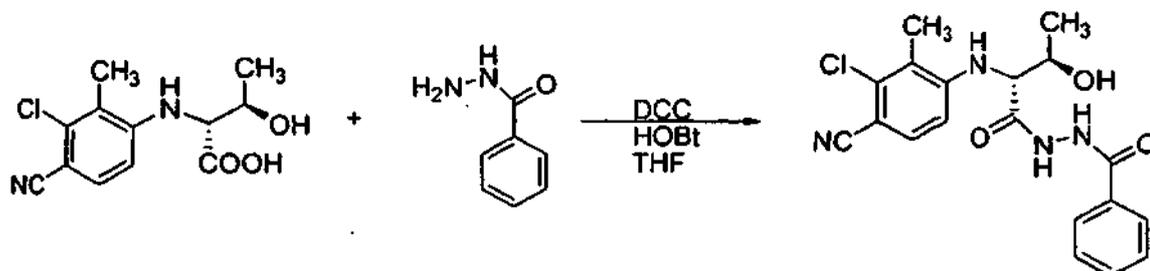


20 2-Cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1,19 g, 7,00 mmol) se mezcló junto con H-D-*allo*-Thr-OH (1,0 g, 8,40 mmol) en DMSO (15 ml). Se añadió K₂CO₃ (1,93 g, 13,99 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para obtener el producto final purificado (1,20 g, 63 %). RMN ¹H (500 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 7,47 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

30 **Una reacción de aumento de escala del compuesto intermedio 3a se realizó tal como sigue a continuación:**

A un matraz de fondo redondo, 500 ml, de tres bocas equipado con una entrada de nitrógeno, aparato de agitación mecánica, y tabique se añadió D-*allo*-treonina (24,98 g, 210 mmol) seguido de DMSO anhidro (250 ml) y carbonato potásico (63,7 g, 460 mmol). Esta mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante un periodo de 30 min. A esta mezcla se añadió a continuación 2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (35,51 g, 210 mmol) seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 70 °C en un baño de aceite durante un periodo de 48 horas. A continuación, se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente seguido de posterior enfriamiento a 0 °C y una solución de ácido cítrico al 5 %/agua (1,5 litros) se añadió lentamente seguido de adición cuidadosa de ácido cítrico sólido hasta que dejó de observarse la evolución del gas. A continuación, esta solución se extrajo con EtOAc (5 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron después sobre Na₂SO₄ y se retiraron por decantación del agente de secado. A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida usando evaporación rotatoria para poner de manifiesto un aceite de color rojo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en primer lugar con hexanos/EtOAc, 1/1 (2 l) seguido de metanol/EtOAc 1/7 (5 l) para proporcionar el ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxitreónico en forma de un sólido/aceite de color rojo claro (27,05 g, 48 %). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, δ en ppm) 7,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); RMN ¹³C (125,6 MHz, CD₃OD) δ 174,2, 151,9, 137,16, 134,0, 122,6, 119,1, 110,1, 101,2, 69,1, 63,2, 20,0, 14,0.

Compuesto Intermedio 3b

***N*'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida**

5

Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (182 mg, 0,68 mmol) e hidrazida benzoica (92 mg, 0,68 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (20 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfría previamente se añadieron HOBt (92 mg, 0,68 mmol) seguido de DCC (168 mg, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para obtener el producto de hidrazida en bruto (210 mg, 80 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,4-9,7 (s a, 2H), 7,91 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 6,69 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

10

Una reacción de aumento de escala del compuesto intermedio 3b se realizó tal como sigue a continuación:

15

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y tabique se añadió ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (2,02 g, 7,5 mmol) seguido de una adición de THF anhidro (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se añadió benzohidrazida (1,02 g, 7,5 mmol) y la mezcla se enfrió a -15 °C. A esta mezcla se añadió HOBt (1,02 g, 7,5 mmol) seguido de la adición de EDC (2,88 g, 15,0 mmol) y por último, TEA (3,2 ml, 23 mmol) se añadió lentamente. La temperatura de esta reacción se mantuvo entre -25 °C y -15 °C durante un periodo de 1 h y a continuación se permitió que calentara a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavó con THF adicional (20 ml) y EtOAc (20 ml). A continuación, las aguas madre se diluyeron con EtOAc (200 ml) y se lavó con ácido cítrico al 5 %/agua (2 x 50 ml), bicarbonato sódico saturado (1 x 25 ml), y salmuera (1 x 50 ml) después se secó sobre sulfato sódico. A continuación, la solución se filtró y se concentró a presión reducida usando evaporación rotatoria para poner de manifiesto un sólido de color blanco. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 85 %/ hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,49 g, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,64 (s a, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 5,1, 7,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

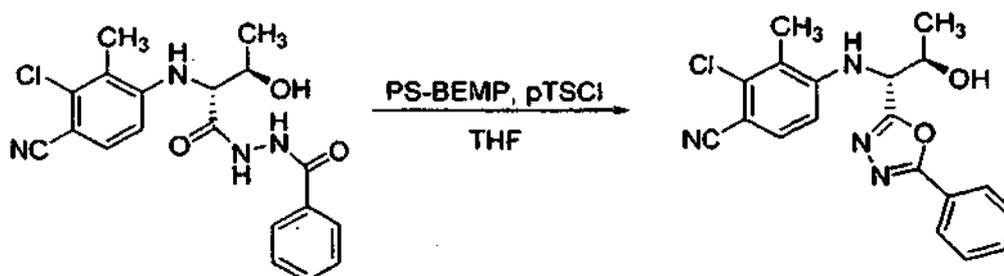
20

25

30

Ejemplo 3

35

2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

40

El material en bruto (compuesto intermedio 3b a partir de la reacción precedente) *N*'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metil-fenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (183 mg, 0,47 mmol) se añadió a THF (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (645 mg, 14,20 mmol de base) se añadió a la solución seguido de adición lenta de *p*-TSCl (108 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatografió con hexanos:EtOAc (6:4) para obtener el producto purificado (63 mg): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,99 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 2H),

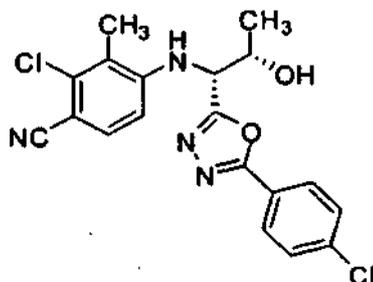
45

7,40 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Ejemplo 4

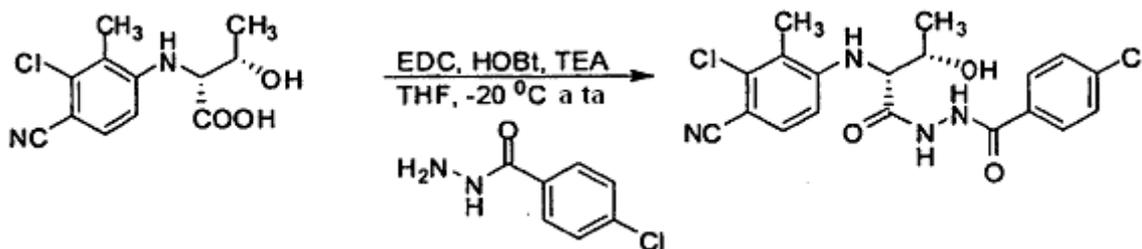
5

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo



10 Compuesto Intermedio 4a

N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoil)-4-clorobenzohidruo



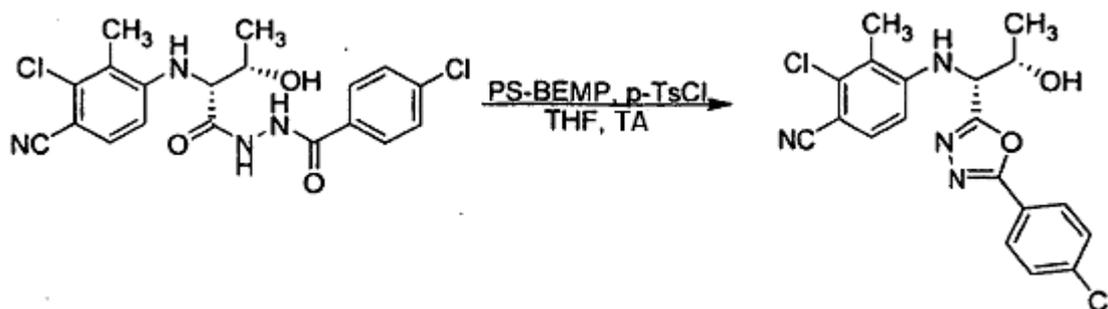
15

4-Cloro-N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoil) benzohidrazida se preparó usando hidrazida 4-clorobenzoica (CAS 536-40-3) de una forma análoga a la del procedimiento que se ha descrito en la síntesis del compuesto intermedio 5a que se describe a continuación. El sólido de color amarillo dorado en bruto se recristalizó usando cloruro de metileno caliente y hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (890 mg, rendimiento de un 46 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,89 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,55 (d a, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,11 (s a, $J = 5, 6$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,35$ Hz, 3H); R_f por TLC = 0,41, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina.

20

25 Ejemplo 4

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo



30

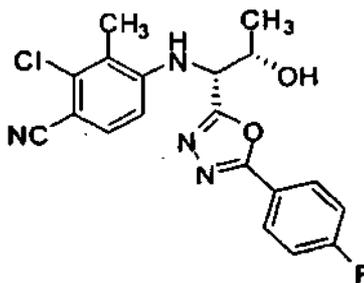
A un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió 4-cloro-N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 4a) (880 mg, 2,09 mmol, 1,0 equiv.) y THF anhidro (209 ml). Después de ser lavado abundantemente con nitrógeno, se añadió ácido p-toluenosulfónico (439 mg, 2,3 mmol, 1,1 equiv.) y la solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió PS-BEMP (2,85 g, 6,27 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Los contenidos del matraz se filtraron sobre Celite® en un embudo de vidrio poroso esmerilado y el Celite® se aclaró con varias porciones de

35

acetona. El disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color amarillo. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0 → 50 % /hexanos, 110 g de gel de sílice; R_f por TLC = 0,51, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (150 mg, 18 %). Otros datos: RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 8,01 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 5,68 (d a, $J = 8,31$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 3,91, 8,55$ Hz, 1H), 4,82 (d a, $J = 5,29$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 6,35$ Hz, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI+) para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 403,26, encontrado 403,4.

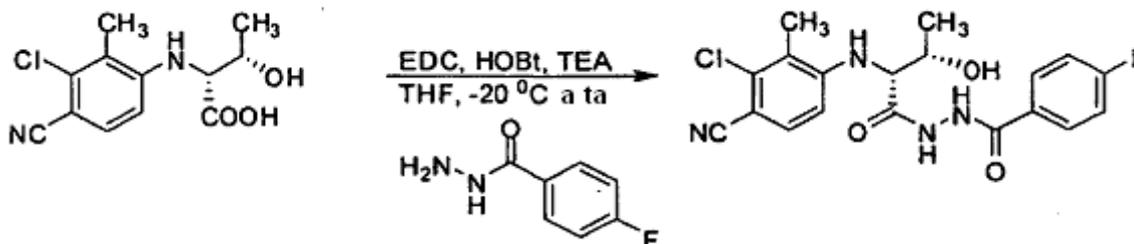
Ejemplo 5

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo



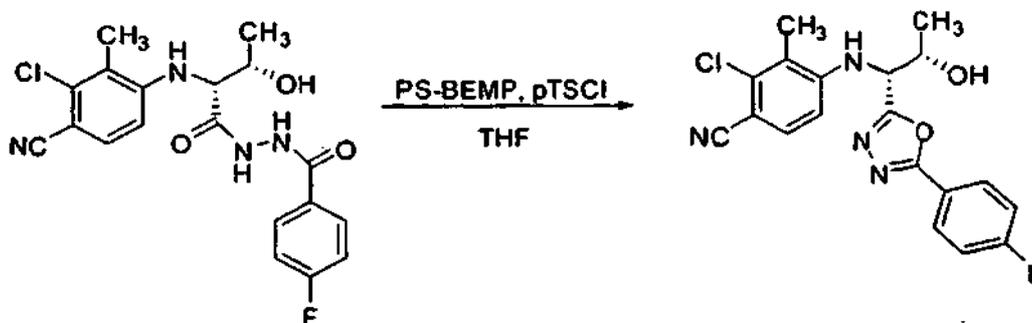
15 Compuesto Intermedio 5a

***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxibutanoil)-4-fluorobenzohidruro**



20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxibutanoico (compuesto intermedio 1a) (1,17 g, 4,35 mmol, 1,0 equiv.) y THF anhidro (22 ml). Después de su lavado abundante con nitrógeno, hidrazida 4-fluorobenzoica (CAS-456-06-4) (865 mg, 5,07 mmol), 1,1 equiv.) se añadió. La solución en agitación se enfrió a -20 °C, and 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) (685 mg, 5,07 mmol, 1,1 equiv.) se añadió en una porción, seguido de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,67 g, 8,7 mmol, 2,0 equiv.) y a continuación trietilamina (TEA) (2,42 ml, 17,4 mmol, 4,0 equiv.). La solución se agitó a -20 °C durante 1 h y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró sobre Celite® en un embudo de vidrio poroso esmerilado para retirar el sólido. La solución se diluyó después con 50 ml de EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con solución de ácido cítrico al 5 % (p/v) (2 x 50 ml), agua destilada (2 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró al vacío para producir a un sólido de color amarillo claro. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0 → 80 %/hexanos, 110 g de gel de sílice; R_f por TLC = 0,4, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (0,4724 g, rendimiento de un 27 %). Otros datos: RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 9,81 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,535 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,55 (d a, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,825 (s a, 1H), 4,3 9 (dc, $J = 3,2, 6,4$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 3,4, 7,1$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,355 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI+) para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 404,82, encontrado 405,4.

Ejemplo 5

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

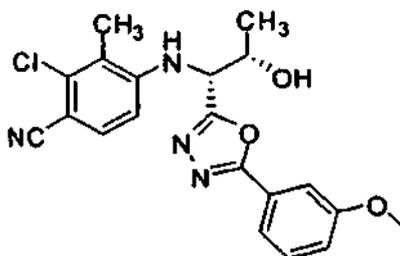
5

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propil amino)-3-metilbenzonitrilo se preparó tal como se ha descrito en la preparación del ejemplo 4 usando *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluorobenzohidrazida (1,15 mmol, 1,0 equiv.). El sólido de color blanquecino en bruto se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 0 → 50 %/hexanos y a continuación con EtOAc al 100 %, 110 g de gel de sílice; R_f por TLC = 0,44, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (153 mg, rendimiento de un 35 %). Otros datos: RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 9,63 (s a, 1 H), 8,02 (dd, $J = 5,4, 8,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,55 (d a, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

10

15

Ejemplo 6

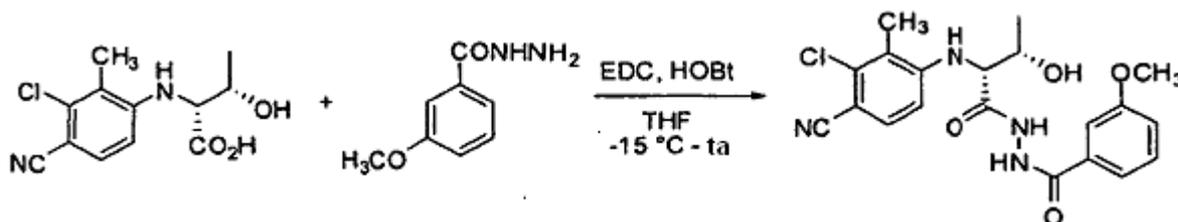
2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-1-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20

Compuesto Intermedio 6a

***N*'-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-3-metoxi-benzohidrazida**

25

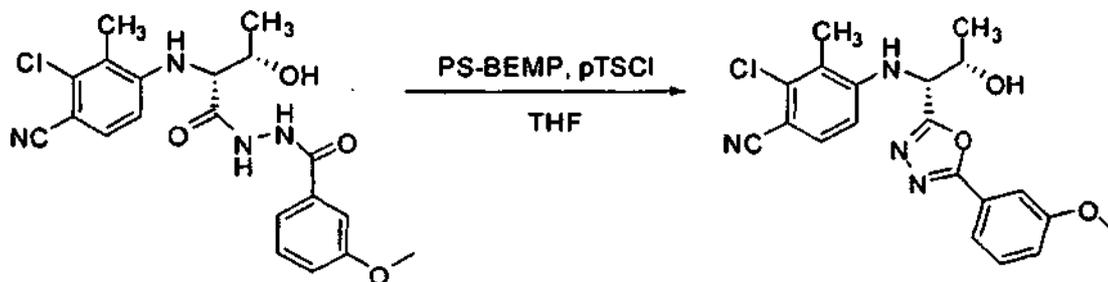


30

El compuesto intermedio 6a se sintetizó de la misma forma que el procedimiento que se ha resaltado para el compuesto intermedio 1b tal como se ha descrito anteriormente usando ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 1a) (530 mg, 2,0 mmol) y 3-metoxi-benzohidrazida (329 mg, 2,0 mmol). Después de cromatografía en columna (metanol al 2 %/EtOAc) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (471 mg, 57 %). RMN ^1H (500 MHz, d_6 -acetona, δ en ppm) 9,88 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,38 (t ap, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,12 (dd, $J = 3,3, 7,0$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

35

Ejemplo 6

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

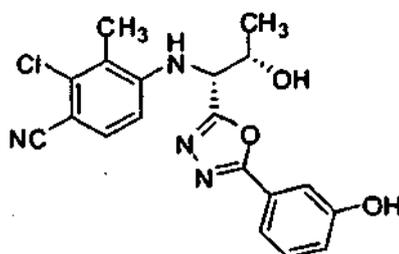
5

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-
 10 hidroxi-*butanoil*)-3-metoxibenzohidrazida (Compuesto Intermedio 6a) (441 mg, 1,1 mmol) se añadió THF (90 ml) y se
 agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (1.45 g, 3,2 mmol de base) se añadió a la solución seguido de adición lenta
 de *p*-TSCI (208 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y el avance de la reacción se controló por
 TLC. Después de la finalización de la reacción, el reactivo de BEMP se retiró por filtración, se lavó con metanol (100
 15 ml), y la solución resultante se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatografió
 sobre gel de sílice con hexanos:EtOAc (2:8) para obtener el producto purificado (232 mg, 55 %). RMN ¹H (400 MHz,
 d₆-acetona, δ en ppm) 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H),
 4,72 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 7

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

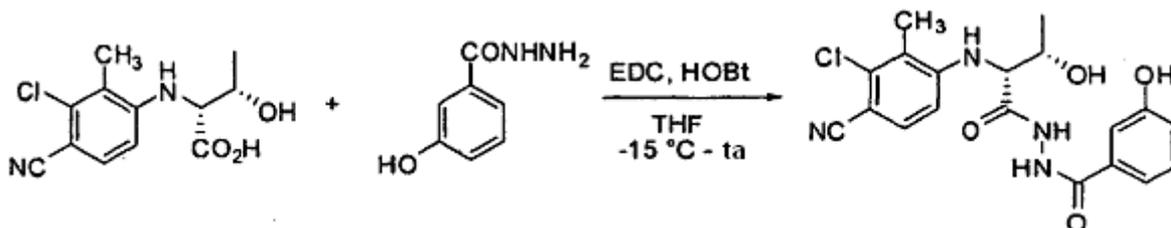
20



Compuesto Intermedio 7a

***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-*butanoil*)-3-hidroxi-benzohidrazida**

25

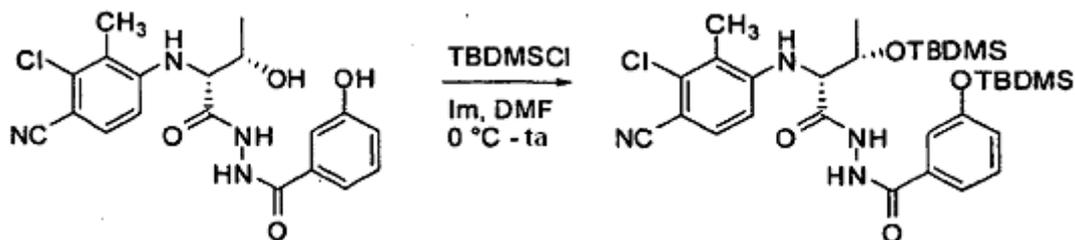


El compuesto intermedio 7a se sintetizó de la misma forma que el procedimiento que se ha resaltado para el
 30 compuesto intermedio 1b que se ha descrito anteriormente usando ácido ((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-
 metilfenilamino)-3-hidroxi-*butanoil*) (compuesto intermedio 1a) (522 mg, 1,9 mmol) y 3-hidroxi-benzohidrazida (296
 mg, 1,9 mmol). Después de cromatografía en columna (EtOAc), el compuesto del título se aisló en forma de un
 sólido de color blanco (407 mg, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona- d₆, δ en ppm) δ 9,80 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H),
 8,76 (s a, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (t ap, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,7 Hz,
 35 1H), 5,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,3 9 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 3,3, 7,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (d, *J* =
 6,5 Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 7b

3-(terc-butildimetilsililoxi)-N'-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida

5



A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética y un tabique se añadió N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoyl)-3-hidroxi-benzohidrazida (compuesto intermedio 7a) (105 mg, 0,26 mmol). Esto se disolvió en DMF seca (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se enfrió a 0 °C seguido de la adición de imidazol (0,2303 g, 3,38 mmol) y TBDMSCl (278 mg, 1,84 mmol). Se permitió que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó mediante la adición lenta de salmuera (10 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida usando evaporación rotatoria para poner de manifiesto un aceite de color marrón. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40 %/hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 6, Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,00 (m, 3H), 6,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,97 (dd, *J* = 2,1, 6,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,19 (s, 6H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

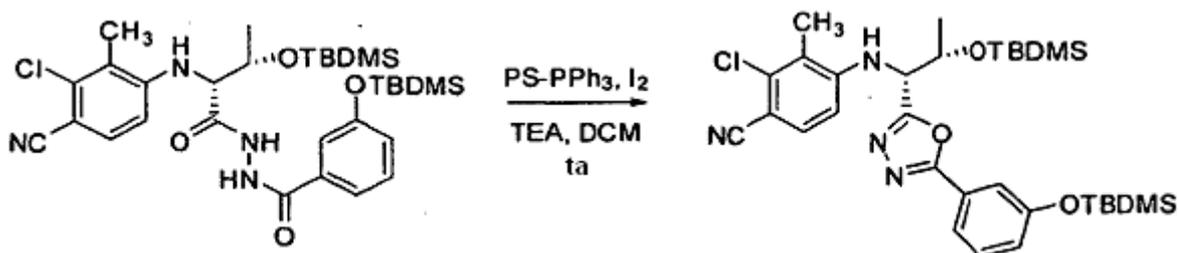
15

20

Compuesto Intermedio 7c

((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

25



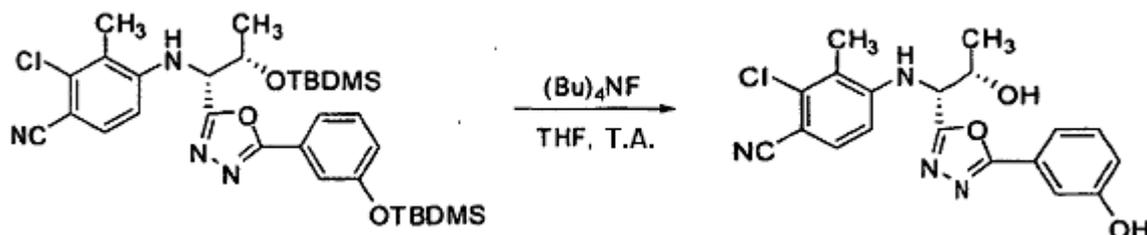
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética y tabique se añadió trifetilfosfina (unida a polímero, 3,0 mmol/g de carga) (100 mg, 0,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió cloruro de metileno (3 ml) seguido de la adición de yodo sólido (76 mg, 0,30 mmol). Esto se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 10 min seguido de adición lenta de trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo adicional de diez minutos. Se recogió 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N'-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida (95 mg, 0,15 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y añadió lentamente a la mezcla de reacción agitada energicamente. Después de un periodo de 20 min, el polímero sólido se retiró por filtración y se lavó con cloruro de metileno adicional (20 ml). A continuación, el filtrado orgánico se lavó con tiosulfato sódico al 10 %/agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). A continuación, la solución se filtró y se concentró a presión reducida para poner de manifiesto un aceite/sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 %/ hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 mg, 68 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,19 (s, 6H), 0,06 (s, 3H), -0,20 (s, 3H).

30

35

40

Ejemplo 7

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

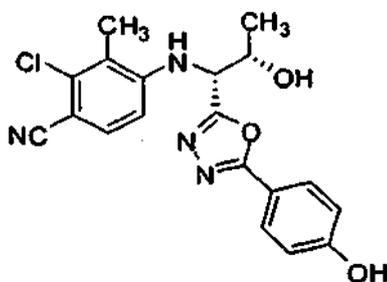
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un tabique se añadió 4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-(terc-butildimetil-sililoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (compuesto intermedio 7c) (62 mg, 0,1 mmol), que a continuación se disolvió en THF anhidro (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió el fluoruro de tetrabutilamonio en forma de una solución 1 M en THF (0,4 ml, 0,4 mmol) produciendo un cambio de color instantáneo a amarillo. Esto se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 4 h. A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida para producir un residuo de color blanco. Este residuo se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. A continuación, la solución se filtró y se concentró a presión reducida usando evaporación rotatoria para poner de manifiesto un sólido de color amarillo. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 70 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 81 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,88 (s a, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 3,6, 8,5 Hz, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,62 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

10

15

20

Ejemplo 8

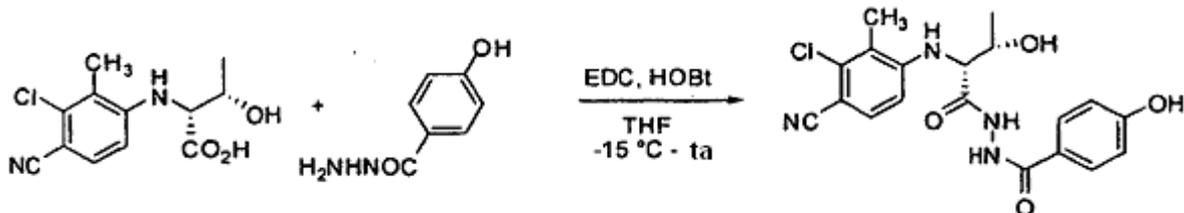
2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

25

Compuesto Intermedio 8a

***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-hidroxi-benzohidrazida**

30



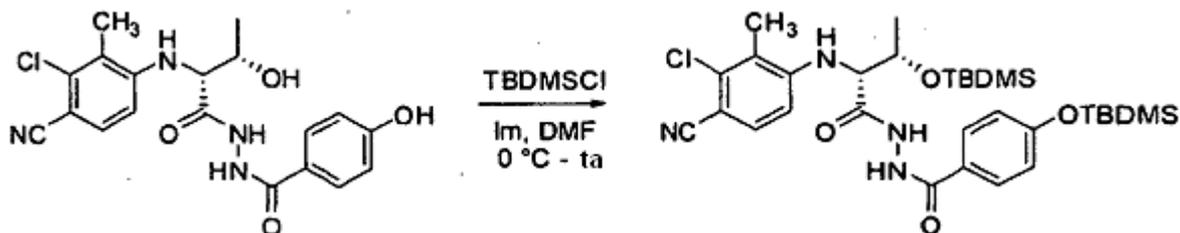
35

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 1a) (534 mg, 1,9 mmol) y 4-hidroxi-benzohidrazida (304 mg, 2,0 mmol) se acoplaron del mismo modo que en el procedimiento de se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 1b. Después de cromatografía en columna (metanol al 3 %/EtOAc) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (490 mg, 61 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,76 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 7,83 (AA'XX', *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (AA'XX', *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 3,0, 6,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 8b

4-(terc-butildimetilsililoxi)-N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida

5



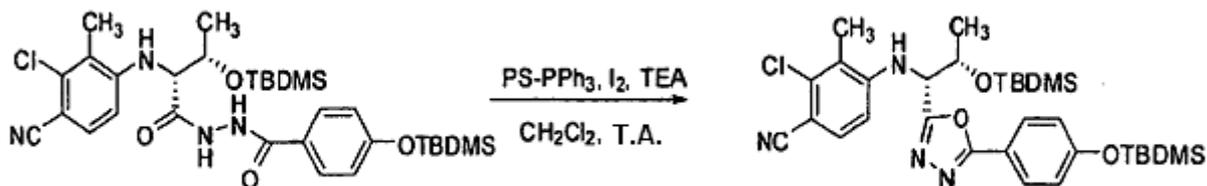
N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoil)-4-hidroxi benzohidrazida (compuesto intermedio 8a) (490 mg, 1,2 mmol) se silió usando TBDMSCI (1,28 g, 8,5 mmol) e imidazol (1,57 g, 23 mmol) tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto intermedio 7b. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (453 mg, 59 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,46 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,71 (AA'XX', J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (AA'XX', J = 8,7 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,21 (s, 6H), 0,12 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

15

Compuesto Intermedio 8c

4-((1R,2S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

20



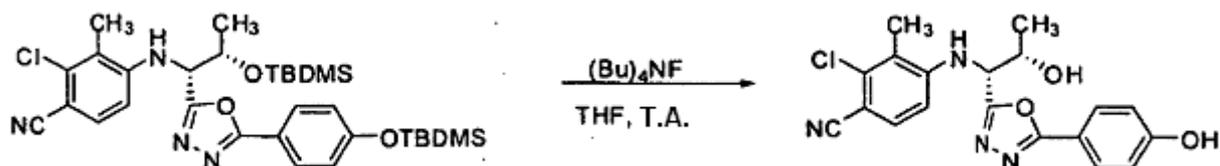
La ciclación deshidratante de la 4-(terc-butildimetilsililoxi)-N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil) benzohidrazida (compuesto intermedio 8b) (453 mg, 0,72 mmol) se realizó con trifenilfosfina soportada sobre poliestireno (PS-PPh₃) (3,0 mmol/g, 575 mg, 1,72 mmol), I₂ (435 mg, 1,71 mmol) y TEA (0,8 ml, 5,7 mmol) tal como se ha descrito en la preparación del compuesto intermedio 7c. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (329 mg, 75 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,81 (AA'XX', J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (AA'XX', J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,22 (s, 6H), 0,06 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

30

Ejemplo 8

2-cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(4-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

35



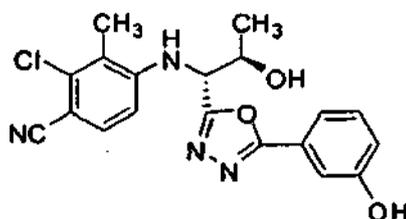
La desprotección de 4-((1R,2S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (compuesto intermedio 8c) (327 mg, 0,5 mmol) se realizó tal como se ha descrito para la preparación del ejemplo 7 usando fluoruro de tetrabutamonio (solución 1,0 M en THF, 2,1 ml, 2,1 mmol). Después de cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (176 mg, 86 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 7,84 (AA'XX', J = 9,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (AA'XX', J = 9 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J =

40

3,8, 8,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 3,6, 6,3$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H).

Ejemplo 9

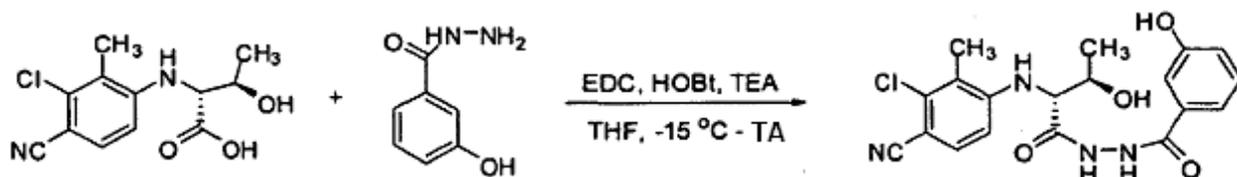
5 **2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-(3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo**



Compuesto Intermedio 9a

10

N'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanilo)-3-hidroxi-benzohidrazida

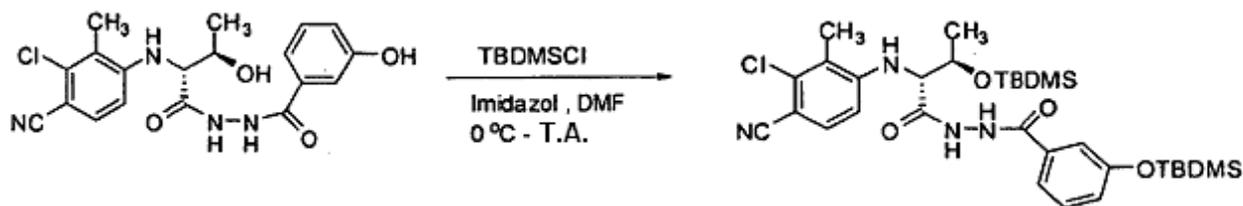


15 Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanilico (663 mg, 2,5 mmol) (compuesto intermedio 3a) y 3-hidroxi-benzohidrazida (376 mg, 2,5 mmol) se acoplaron del mismo modo que en el procedimiento usado para el compuesto intermedio 1b. Después de cromatografía en columna (metanol al 5 %/EtOAc) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (615 mg, 62 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,79 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H), 7,45 (d ap, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 7,87$ Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

20

Compuesto Intermedio 9b

25 **3-(terc-butildimetilsililo)-N'-((2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida**



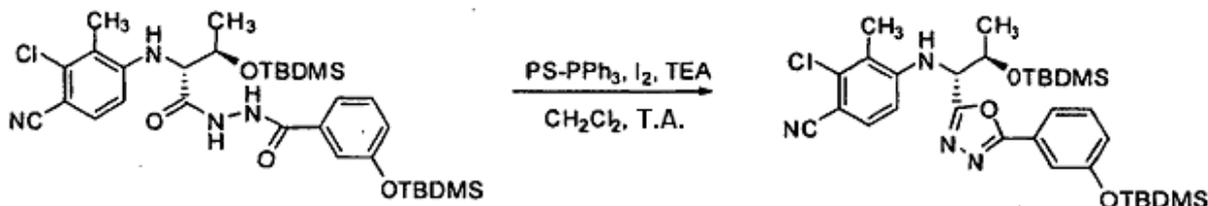
30 N'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanilo)-3-hidroxi-benzohidrazida (compuesto intermedio 9a) (564 mg, 1,4 mmol) se protegió usando TBDMSCl (1,47 g, 10 mmol) e imidazol (1,81 g, 27 mmol) tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto intermedio 7b. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 40 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (397 mg, 45 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 9,35 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,04 (t ap, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,36 (s a, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,17 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

35

Compuesto Intermedio 9c

4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

5



3-(terc-Butildimetilsililoxi)-N'-((2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 9b) (362 mg, 0,57 mmol) se cicló con PS-PPh₃ (3,0 mmol/g, 389 mg, 1,2 mmol), I₂ (289 mg, 1,1 mmol) y TEA (0,65 ml, 4,7 mmol) tal como se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 7c. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (229 mg, 65 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,56 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,13 (d ap, *J* = 9 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,21 (s, 6H), 0,13 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

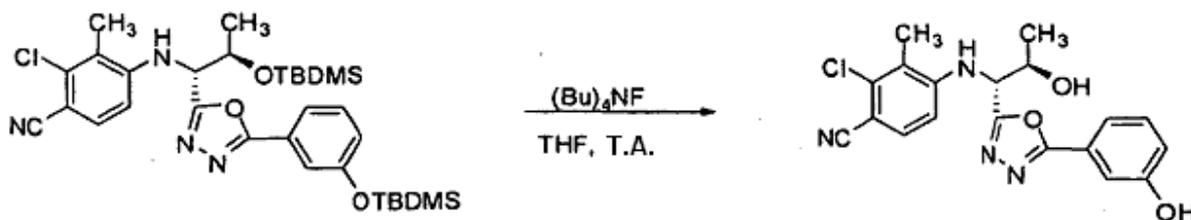
10

15

Ejemplo 9

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-(3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20



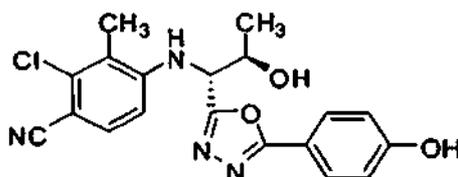
4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (compuesto intermedio 9c) (226 mg, 0,37 mmol) se desprotegió usando fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 1,5 ml, 1,5 mmol) tal como se ha descrito en la preparación del ejemplo 7. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (140 mg, cuant.). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,87 (s a, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (t ap, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 5,5, 8,8 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

25

30

Ejemplo 10

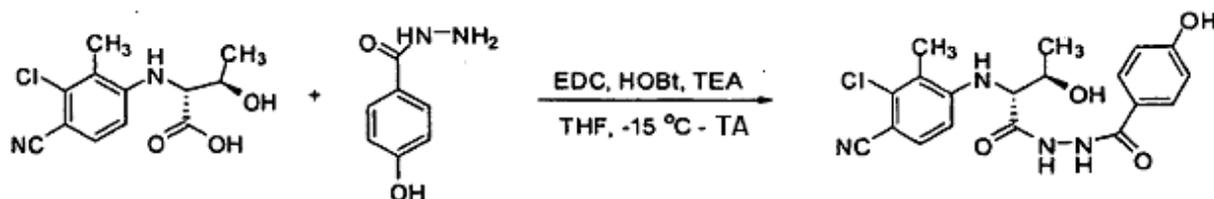
2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo



35

Compuesto Intermedio 10a

N'-((2R,3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-hidroxi-benzohidrazida



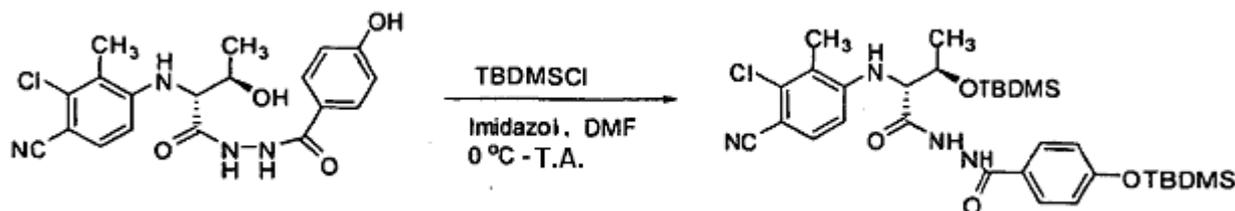
5

Ácido (2R,3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 3a) (503 mg, 1,9 mmol) se acopló con 4-hidroxi-benzohidrazida (285 mg, 1,9 mmol) de una manera similar a la del procedimiento que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 1b. La trituración con cloruro de metileno caliente proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 62 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 9,68 (s a, 1H), 9,30 (s a, 1H), 7,85 (AA'XX', J = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (AA'XX', J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

10

15 Compuesto Intermedio 10b

4-(terc-butildimetilsililoxi)-N'-((2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida



20

N'-((2R,3R)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-hidroxi-benzohidrazida (compuesto intermedio 10a) (380 mg, 0,9 mmol) se protegió usando TBDMSCl (854 mg, 5,7 mmol) e imidazol (772 mg, 11,3 mmol) tal como se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 7b. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (203 mg, 34 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (AA'XX', J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (AA'XX', J = 8,6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,02 (t ap, J = 5,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,20 (s, 6H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

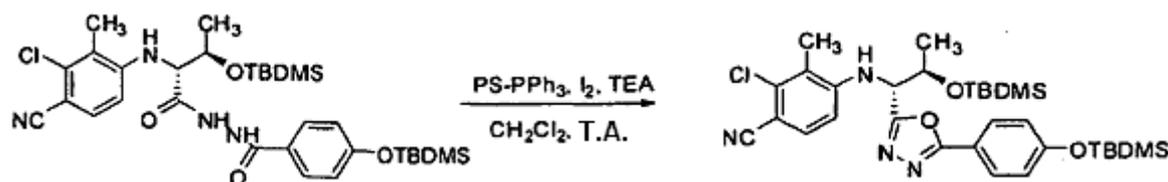
25

30

Compuesto Intermedio 10c

4-((1R,2R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

35

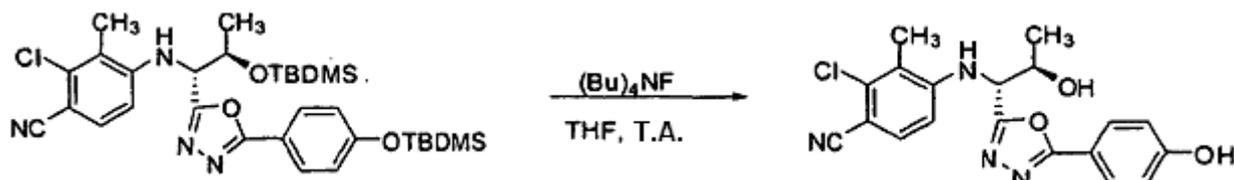


4-(terc-butildimetilsililoxi)-N'-((2R,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 10b) (202 mg, 0,3 mmol) se ciclizó con PS-PPh₃ (3,0 mmol/g, 209 mg, 0,63 mmol), I₂ (152 mg, 0,6 mmol) y TEA (2,4 mmol) tal como se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 7c. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/hexanos) los compuestos del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (147 mg, 75 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,86 (AA'XX', J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,91 (AA'XX', J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 3,9, 8,8 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,22 (s, 6H), 0,13 (s, 3H), 0,10 (s, 3H).

40

45

Ejemplo 10

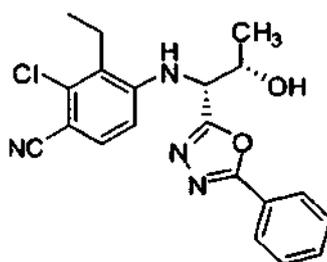
2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

5 4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsiloxi)-1-(5-(4-(terc-butildimetilsiloxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (compuesto intermedio 10c) (146 mg, 0,24 mmol) se desprotegió de una manera similar a la del ejemplo 7 usando fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 0,95 ml, 0,95 mmol). Después de

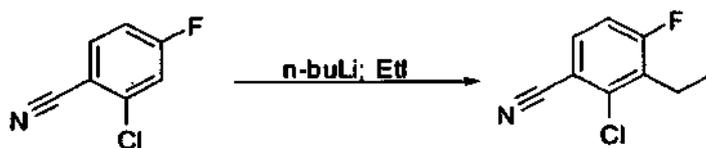
10 cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 98 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,01 (s, 1H), 7,84 (AA'XX', *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (AA'XX', *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,0 (dd, *J* = 5,5, 8,7 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 11

15

2-cloro-3-etil-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo

20 Compuesto Intermedio 11a

2-Cloro-3-etil-4-fluorobenzonitrilo

25 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con di-isopropilamina (11,81 ml, 83,60 mmol), THF anhidro (30 ml) y una barra de agitación magnética mientras que se mantenía en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó y se enfrió a -5°C con la ayuda de un baño de hielo/metanol tras lo cual se añadió una solución 2,5 M de *n*-BuLi (30,87 ml, 77,17 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante una hora adicional. El LDA se añadió a continuación

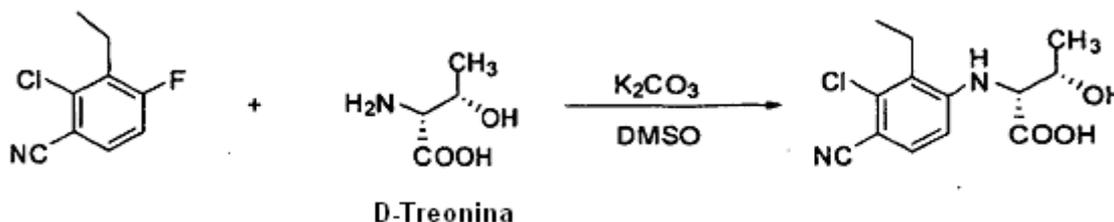
30 mediante una cánula a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml que contiene una solución enfriada previamente de 2-cloro-4-fluoro-benzonitrilo (10,0 g, 64,31 mmol) en THF anhidro a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a esta temperatura durante 4,5 h tras lo cual se añadió yodoetano lentamente. Cuando se completó la adición la mezcla se agitó durante una noche y se permitió que calentara gradualmente a temperatura ambiente. Después de 18 h, se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (60 ml) a la mezcla,

35 seguido de EtOAc (50 ml). Las fases se repartieron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para formar un sólido de color amarillo (12 g). Se tomó una muestra de la mezcla y el análisis de RMN ¹H puso de manifiesto que permanecía una traza de material de partida. A continuación, la mezcla en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice [hexanos-EtOAc (95:5) como eluyente] para formar el compuesto del título (5 g, 42 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm)

40 7,56 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 2,82 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 11b

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico



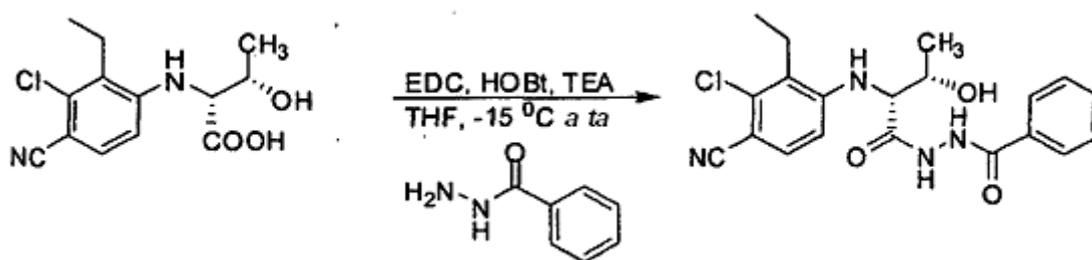
5

4-Fluoro-2-cloro-3-etil benzonitrilo (1,0 g, 5,45 mmol), *D*-treonina (779 mg, 6,54 mmol), carbonato potásico (1,51 g, 10,9 mmol) y DMSO (6 ml) se calentaron a 85 °C durante 17,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente tras lo cual se añadió agua (20 ml) seguido de monohidrato de ácido cítrico (2 g). Después de agitar durante 10 min la mezcla se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para formar un sólido de color amarillo pálido (7,2 g). A continuación, este producto en bruto se pasó a través de un tapón de sílice [hexanos-EtOAc (95:5) como eluyente] para formar un sólido de color blanco (928 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

15 Compuesto Intermedio 11c

N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil) benzohidrazida

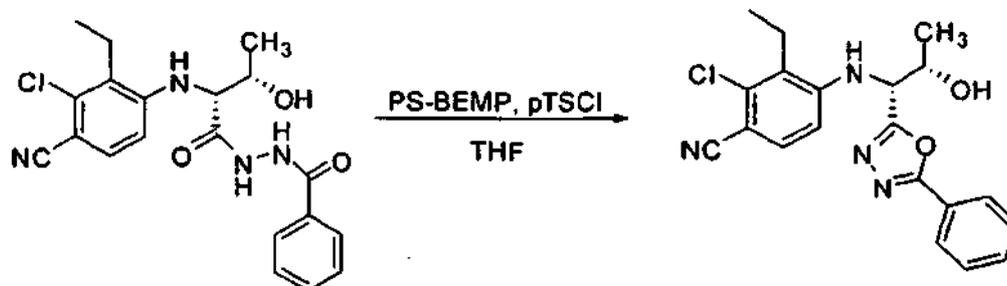


20

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (850 mg, 3 mmol) (compuesto intermedio 11b), hidrazida benzoica (408 mg, 3 mmol) y THF anhidro (20 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (405 mg, 3 mmol) se añadió a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida HCl (864 mg, 4,51 mmol) a -15 °C seguido de trietilamina (0,628 ml, 4,51 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h, tras lo cual la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (30 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 10 ml, tras lo cual se añadió EtOAc (40 ml) seguido de agua (30 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para formar un sólido de color marrón claro (1,05 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice [EtOAc-hexanos (4:1) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento de un 62 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona *d*₆, δ en ppm) 9,7 (s a, 2H), 7,97 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,44-7,62 (m, 4H), 6,7 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,1-4,17 (m, 1H), 2,81-2,87 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 1,38 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,2 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

35

Ejemplo 11

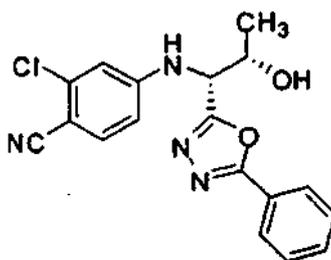
2-cloro-3-etil-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo

5

A una solución de *N'*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzohidrazida (compuesto intermedio 11c) (195 mg, 0,486 mmol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetil perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (667 mg, 2,2 mmol de base/g) seguido de cloruro de *para*-tolueno sulfonilo (p-TSCI) (111 mg, 0,583 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró con succión y el residuo se lavó con acetona (200 ml) seguido de metanol (200 ml). A continuación, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (3:2)] para dar dos fracciones. El primer material eluido se identificó por espectroscopia de RMN ¹H como (*Z*)-2-cloro-3-etil-4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)prop-1-enilamino)benzonitrilo (34 mg, 20 %) RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,04 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,57-7,6 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,79 (c, *J* = 7 Hz, 1H), 6,5 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,93 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 1,83 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,38 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

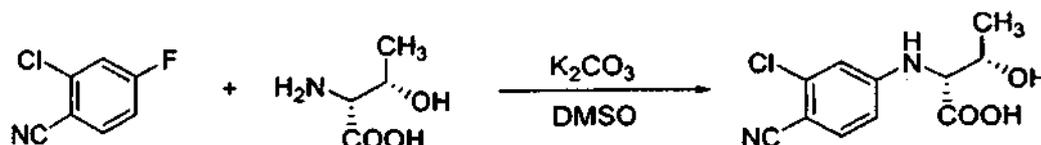
El segundo material eluido era el 2-cloro-3-etil-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo deseado (69 mg, 37 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,82 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,83 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 1,42 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,22 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 12

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo

Compuesto Intermedio 12a

30

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino

2-Cloro-4-fluorobenzonitrilo (60702-69-4) (2,0 g, 12,86 mmol) se mezcló junto con H-D-Thr-OH (1,84 g, 15,43 mmol) en DMSO (30 ml). Se añadió K₂CO₃ (3,73 g, 27,0 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió con un gradiente de hexano EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para obtener el producto final puro (1,8 g): RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en

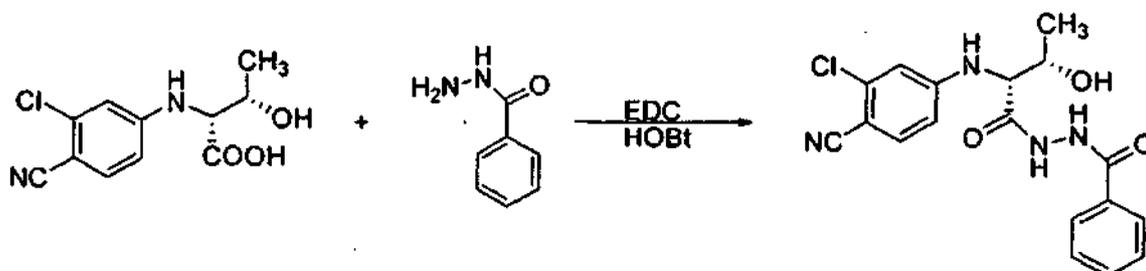
40

ppm) 7,51 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6$ Hz, 3H),

Compuesto Intermedio 12b

5

((2R,3S)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

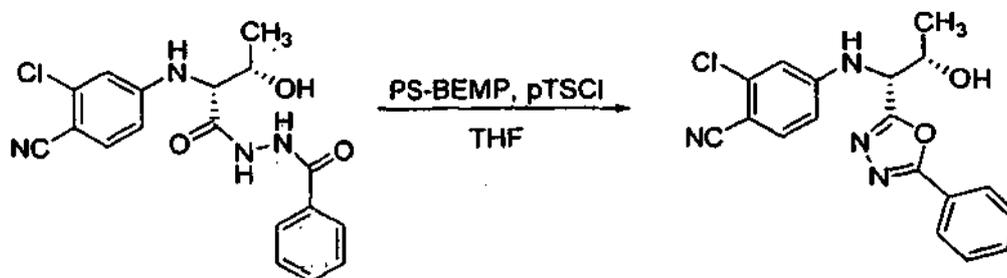


10 Ácido ((2R,3S)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 12a) (400 mg, 1,57 mmol) e hidrazida benzoica (214 mg, 1,57 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (60 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N_2 . A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBt (212 mg, 1,57 mmol), TEA (238 mg, 2,36 mmol) seguido de EDC (452 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de $NaHCO_3$ al 5 % para obtener el producto de hidrazida en bruto 450 mg). RMN 1H (500 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 9,83 (s a, 1H), 9,42 (s a, 1H), 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,54 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

15 Ejemplo 12

20

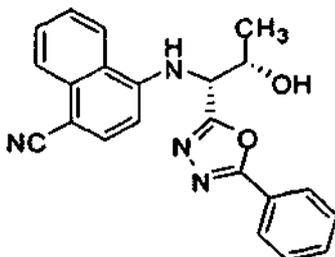
2-cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo



25 El material en bruto de N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 12b) (509 mg, 1,36 mmol) se añadió a THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (1,86 g, 4,09 mmol de base) se añadió a la solución seguido de adición lenta de p-TSCI (286 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatografió con hexanos:EtOAc (6:4) para proporcionar el compuesto del título (140 mg). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) 7,93 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,30 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

30

Ejemplo 13

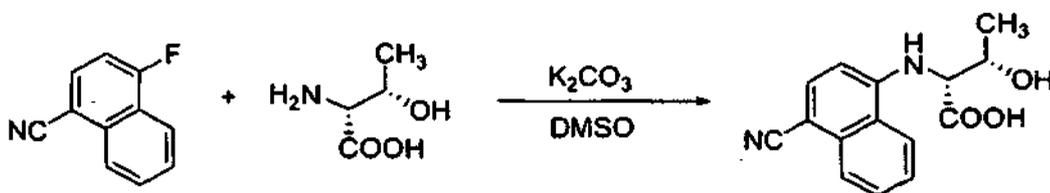
4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-1-naftonitrilo

5

Compuesto Intermedio 13a

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(4-cianonaftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-butanoico

10

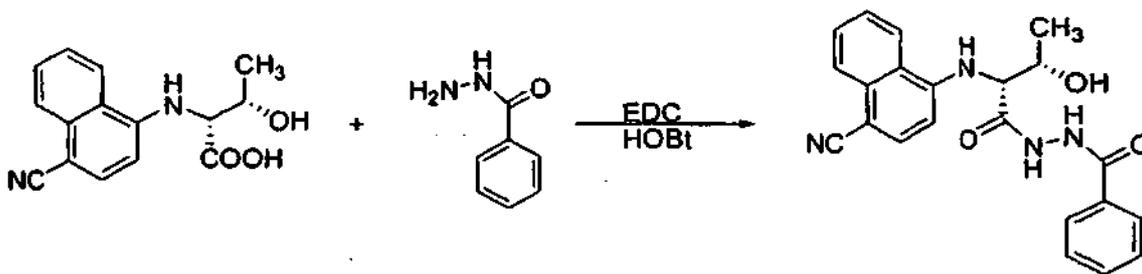


4-fluoro-1-naftonitrilo (13916-99-9) (1,0 g, 5,84 mmol) se mezcló junto con H-D-Thr-OH (835 mg, 7,01 mmol) en DMSO (20 ml). Se añadió K_2CO_3 (1,61 g, 11,68 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió con un gradiente de hexano/EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para obtener el producto final puro (1,1 g): RMN 1H (500 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 8,25 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

15

20

Compuesto Intermedio 13b

N'-((2*R*,3*S*)-2-(4-cianonaftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

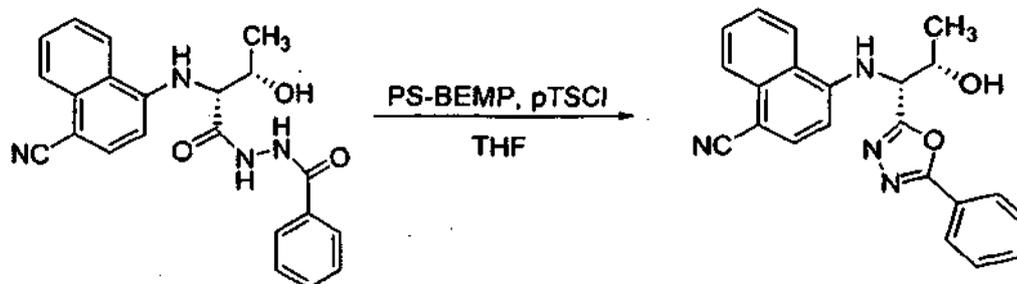
25

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(4-cianonaftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 13a) (500 mg, 1,85 mmol) e hidrazida benzoica (252 mg, 1,85 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (70 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N_2 . A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBt (250 mg, 1,85 mmol), TEA (275 mg, 2,77 mmol) seguido de EDC (532 mg, 2,77 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante una hora y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se filtró y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de $NaHCO_3$ al 5 % para obtener el producto de hidrazida en bruto (610 mg, 85 %), que se usó sin purificación adicional.

30

35

Ejemplo 13

4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-1-naftonitrilo

5

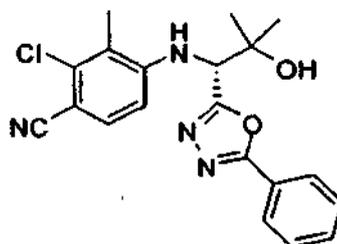
El material en bruto de N'-((2*R*,3*S*)-2-(4-cianonaftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-1-benzohidrazida (compuesto intermedio 13b) (602 mg, 1,5501 mmol) se añadió a THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (2,11 g, 4,65 mol base) se añadió a la solución seguido de adición lenta de p-TSCl (355 mg, 1,8601 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatografió con hexano:EtOAc (6:4) para dar el producto (160 mg, 28 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,11 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 5,0, 9,0 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6 Hz, 3 H).

10

Ejemplo 14

(*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

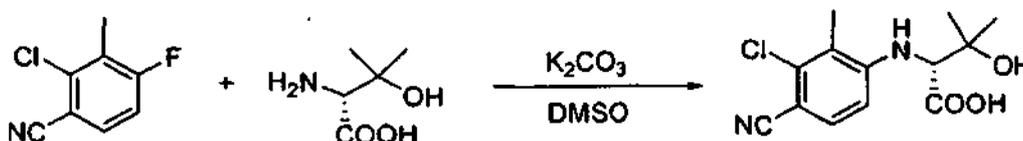
20



Compuesto Intermedio 14a

Ácido (*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico

25



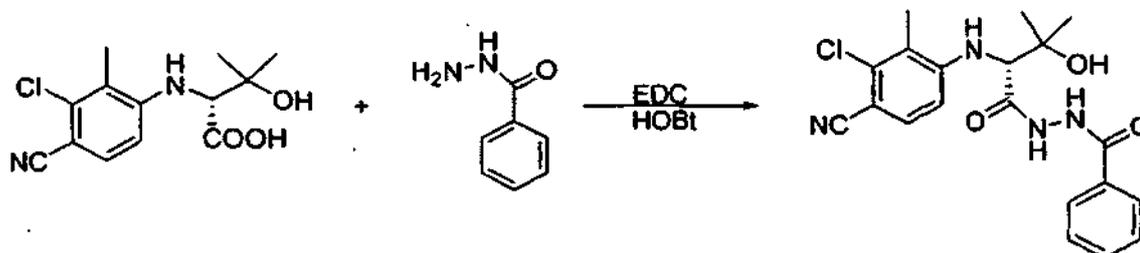
30

2-Cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1,06 g, 6,26 mmol) se mezcló junto con ácido (*R*)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,00 g, 7,51 mmol) en DMSO (25 ml). Se añadió K₂CO₃ (1,73 g, 12,52 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió con un gradiente de hexano/EtOAc (4:6) y a continuación con EtOAc, al 100 % para obtener el compuesto del título (1,40 g). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,51 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

35

Compuesto Intermedio 14b

(R)-N'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoil)benzohidrazida



5

Ácido (*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico (compuesto intermedio 14a) (200 mg, 0,71 mmol) e hidrazida benzoica (96 mg, 0,71 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (40 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBt (96 mg, 0,71 mmol), TEA (107 mg, 1,06 mmol) seguido de EDC (203 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completara la reacción, la urea se filtró y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para dar el producto de hidrazida en bruto (243 mg): RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,4-9,7 (s a, 2H), 7,94 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

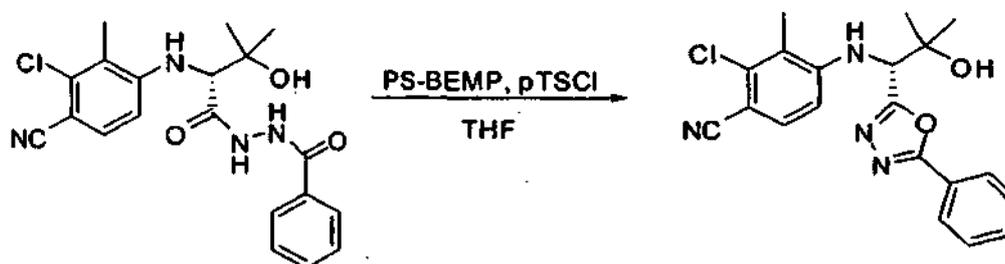
10

15

Ejemplo 14

(R)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20

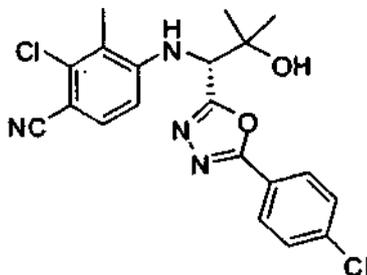


El material en bruto de (*R*)-N'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 14b) (218 mg, 0,54 mmol) se añadió a THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (742 mg, 1,63 mmol de base) se añadió a la solución, seguido de adición lenta de p-TsCl (114 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para dar el material en bruto. El material en bruto se cromatografió con hexanos:EtOAc (6:4) para dar el compuesto del título (75 mg, 28 %): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,94 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

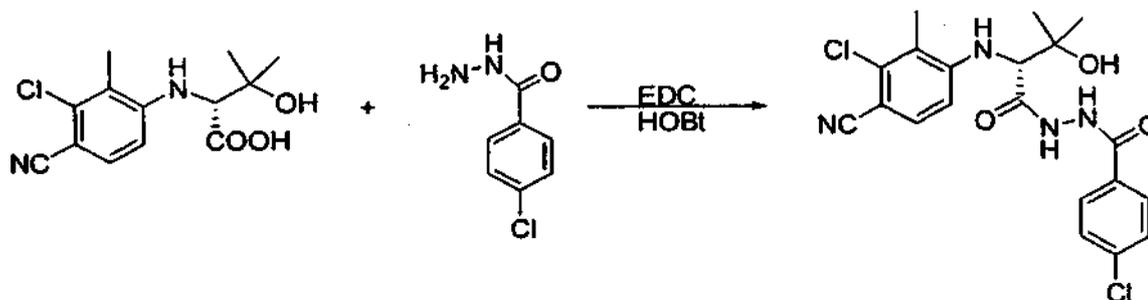
25

30

Ejemplo 15

(R)-2-cloro-4-(1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 15^a**(R)-4-cloro-N'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoil)benzohidrazida**

10

Ácido ((R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico (compuesto intermedio 14a) (200 mg, 0,71 mmol) y 4-cloro hidrazida benzoica (121 mg, 0,71 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (40 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBT (96 mg, 0,71 mmol), TEA (107 mg, 1,1 mmol) seguido de EDC (203 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para obtener el producto de hidrazida en bruto (243 mg): RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,4-9,7 (s a, 2H), 7,96 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,56 (m, 3H), 6,74 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5,57 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

15

20

Ejemplo 15

(R)-2-cloro-4-(1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropilamino)-3-metilbenzonitrilo

25



El material en bruto de (R)-4-cloro-N'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 15a) (230 mg, 0,53 mmol) se añadió a THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (721 mg, 1,59 mmol de base) se añadió a la solución seguido de adición lenta de p-TSCl (111 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la

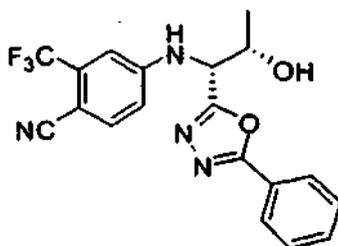
30

finalización de la reacción el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatógrafió con hexanos:EtOAc (6:4) para proporcionar el producto (740 mg): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,95 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

5

Ejemplo 16

4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

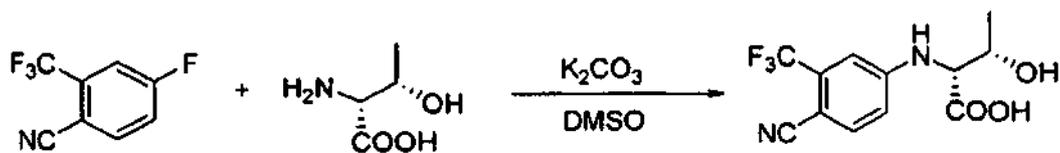


10

Compuesto Intermedio 16a

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoico

15



20

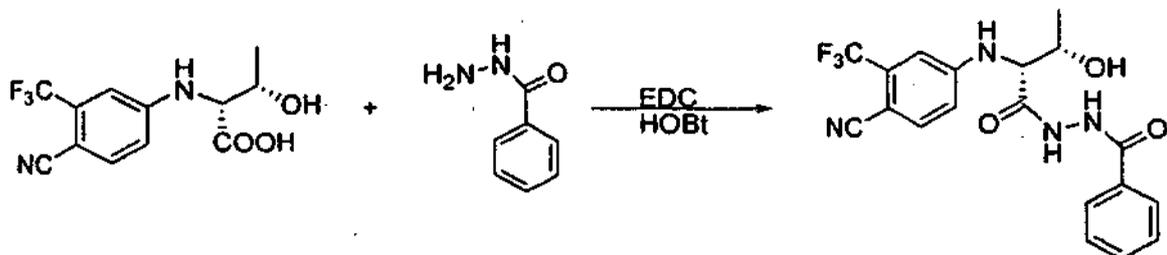
4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (194853-86-6) (2,0 g, 10,6 mmol) se mezcló junto con H-D-Thr-OH (1,51 g, 12,69 mmol) en DMSO (30 ml). Se añadió K₂CO₃ (3,06 g, 22,21 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatógrafió con un gradiente de hexanos/EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para obtener el producto final puro (1,7 g): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,02 (s a, 1H), 7,76 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

25

Compuesto Intermedio 16b

***N,N'*-((2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida**

30



35

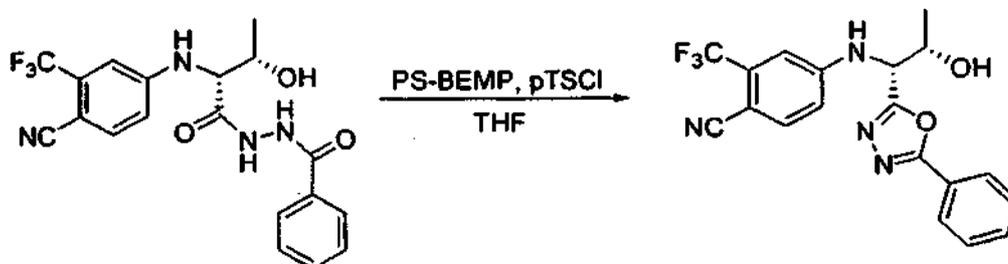
Ácido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 16a) (400 mg, 1,39 mmol) e hidrazida benzoica (189 g, 1,39 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (60 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBt (188 mg, 1,39 mmol), TEA (211 mg, 2,08 mmol) seguido de EDC (399 mg, 2,08 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para obtener el producto de hidrazida en bruto (470 mg). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,43 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H), 7,92 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 9 Hz), 7,45 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 9 Hz), 6,53 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 4,32 (1 H,

40

m), 4,17 (1H, m), 1,28 (3H, d, $J = 6$ Hz).

Ejemplo 16

5 **4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

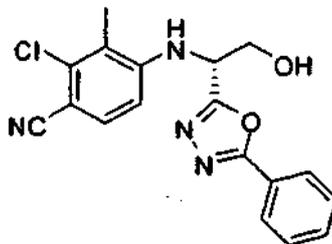


10 El material en bruto de N,N'-((2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-1-propilamino)-3-benzohidrazida (compuesto intermedio 16b) (510 mg, 1,25 mmol) se añadió a THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (1,71 g, 3,76 mmol de base) se añadió a la solución seguido de adición lenta de p-TSCl (263 mg, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatógrafió con hexanos:EtOAc (6:4) para dar el producto (220 mg):
 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 5$ Hz, 1 Hz), 1,44 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Ejemplo 17

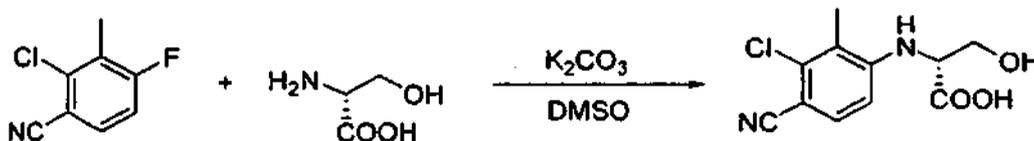
20

(*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilamino)-3-metilbenzonitrilo



25 Compuesto Intermedio 17a

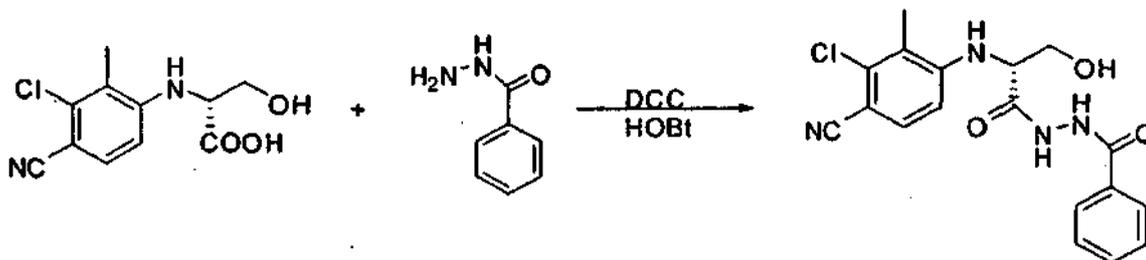
Ácido (*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-1-propanoico



30

2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (500 mg, 2,95 mmol) se mezcló junto con H-D-Ser-OH (682 mg, 6,49 mmol) en DMSO (20 ml). Se añadió K₂CO₃ (856 mg, 6,19 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatógrafió con un gradiente de hexanos/EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para dar el producto final (220 mg): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) 7,47 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,13 (s a, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).
 35

Compuesto Intermedio 17b

(R)-N'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropanoil)benzohidrazida

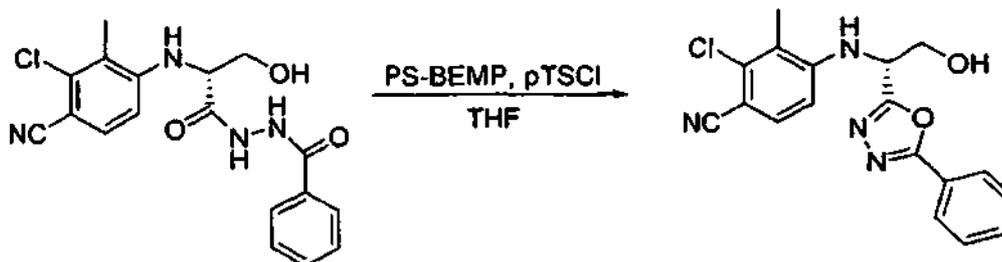
5

Ácido (*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropanoico (compuesto intermedio 17a) (500 mg, 1,96 mmol) e hidrazida benzoica (321 mg, 2,36 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (60 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadió HOBT (265 mg, 1,96 mmol) seguido de DCC (486 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para obtener el producto de hidrazida en bruto (364 mg) RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,95 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,70 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

10

15

Ejemplo 17

(R)-2-cloro-4-(2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilamino)-3-metilbenzonitrilo

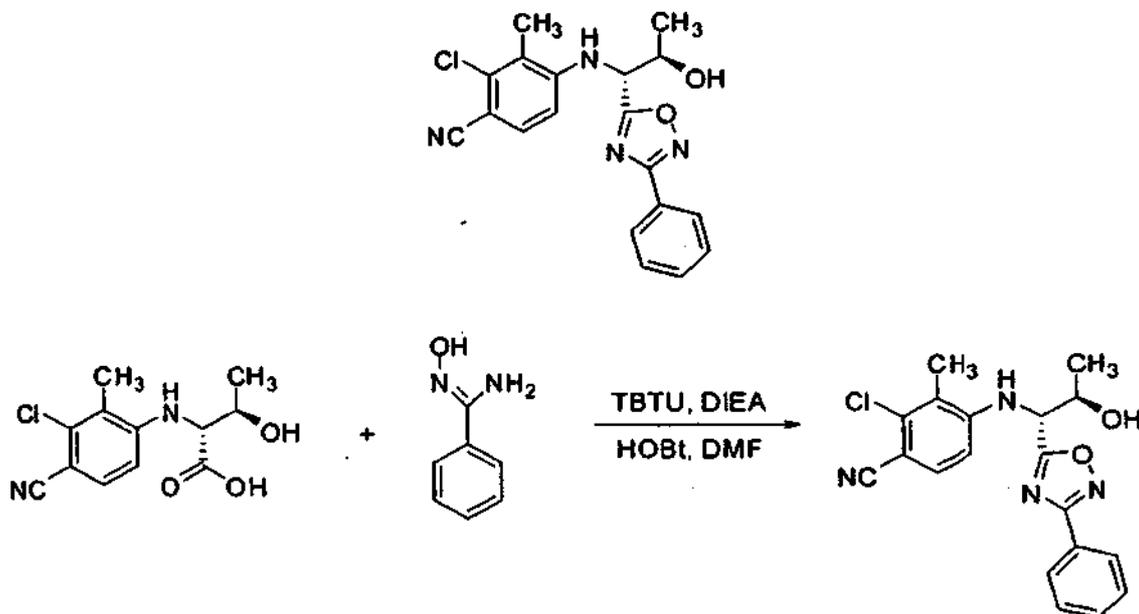
20

El material en bruto de N'(*R*)-N'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 17b) (700 mg, 1,88 mmol) se añadió a THF (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente. PS-BEMP (2,56 g, 5,63 mmol de base) se añadió a la solución seguido de adición lenta de p-TSCI (394 mg, 2,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para dar el material en bruto. El material en bruto se cromatografió con hexanos:EtOAc (6:4) para dar el producto (110 mg): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,97 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 3, 8 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 3, 8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

25

30

Ejemplo 18

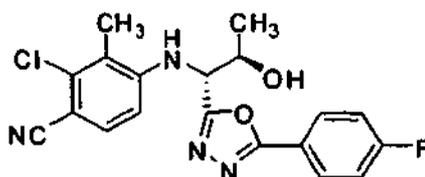
2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (413 mg, 1,5 mmol) (compuesto intermedio 3a) y se añadió tetrafluorborato de *O*-(benzotriazol-1-il)*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (743 mg, 2,3 mmol) en DMF anhidra (15 ml), diisopropilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) y HOBT (42 mg, 0,31 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación durante un periodo de 10 min, a esta mezcla se añadió benzamidoxima (312 mg, 2,3 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación durante un periodo de 16 h. A continuación, la reacción se calentó a 100 °C durante un periodo de 5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. A la reacción se añadió salmuera (25 ml) y esto se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con agua (20 ml) y salmuera (25 ml) después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración proporcionaron un aceite de color oscuro. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 %/ hexanos. Se desarrolló una segunda columna, eluyendo con EtOAc al 30 %/hexanos para proporcionar el producto (21 mg, 4 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,04 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 3,9, 8,7 Hz, 1H), 4,42 (s a, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

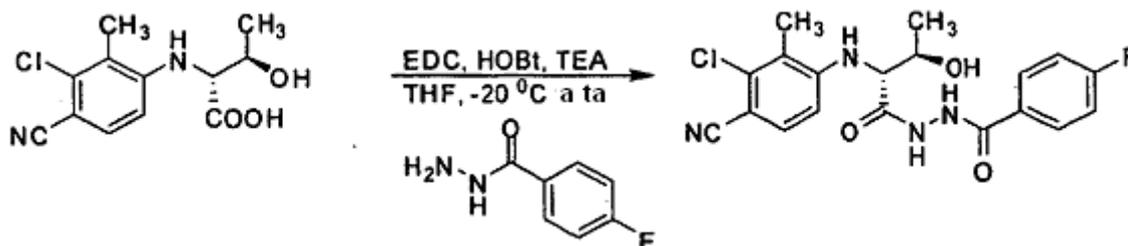
20

Ejemplo 19

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

25

Compuesto Intermedio 19a

N'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluorobenzohidrazida

5

N'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluoro benzohidrazida se preparó usando hidrazida 4-fluorobenzoica (4,4 mmol, 1,1 equiv.) y ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (4,0 mmol, 1,0 equiv.) tal como se ha descrito anteriormente en la preparación del compuesto intermedio 5a. El sólido de color amarillo dorado en bruto se recristalizó usando cloruro de metileno caliente para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (870 mg, rendimiento de un 54 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,85 (s a, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,02 (dd, *J* = 5,4, 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,59 (d a, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 4,9, 7,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3 H), 1,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI+) para C₁₉H₁₈ClFN₄O₃ [M]⁺ 404,82, encontrado 405,4; R_f por TLC = 0,38, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina.

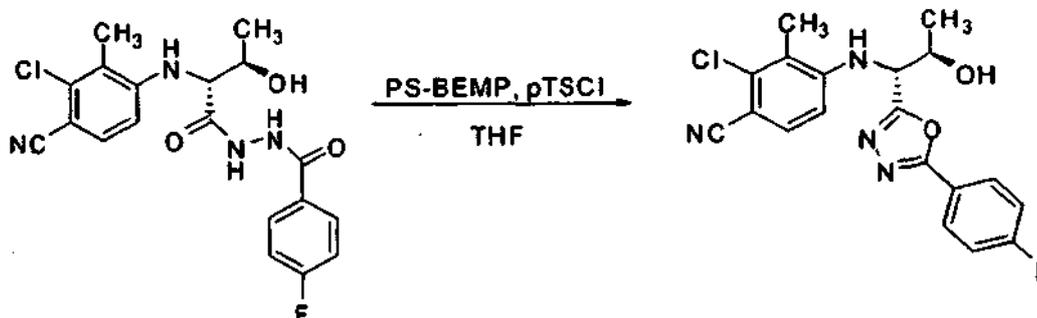
10

15

Ejemplo 19

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20



25

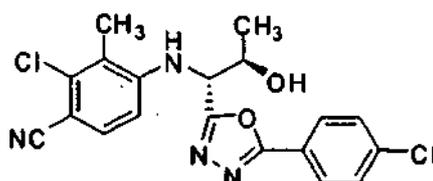
30

2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo se preparó usando N'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluorobenzohidrazida (2,14 mmol, 1,0 equiv.) tal como se ha descrito en la preparación del ejemplo 4. El sólido de color blanquecino en bruto se recristalizó usando cloruro de metileno caliente para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (357 mg, rendimiento de un 43 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,04 (dd, *J* = 5,4, 9,0 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,89 (d a, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI+) para C₁₉H₁₆ClFN₄O₂ [M]⁺ 386,81, encontrado 387,4; R_f por TLC = 0,6, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina.

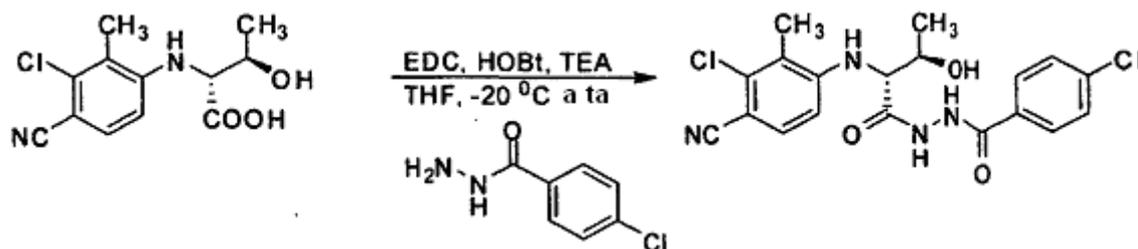
Ejemplo 20

2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

35



Compuesto Intermedio 20a

4-Cloro-N'-((2R,3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

5

4-Cloro-N'-((2R,3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil) benzohidrazida se preparó usando 4-clorohidrazida benzoica (4,42 mmol, 1,1 equiv.) y ácido (2R,3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (4,02 mmol, 1,0 equiv.) de acuerdo con el procedimiento tal como se ha descrito para el compuesto intermedio 5a. El sólido de color blanquecino en bruto se recristalizó usando cloruro de metileno caliente para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,57 g, rendimiento de un 93 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 9,94 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,59 (d a, J = 7,1 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 2,35 (s, 3 H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI+) para C₁₉H₁₈Cl₂N₄O₃ [M]⁺ 421,28, encontrado 421,3; R_f por TLC = 0,32, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina.

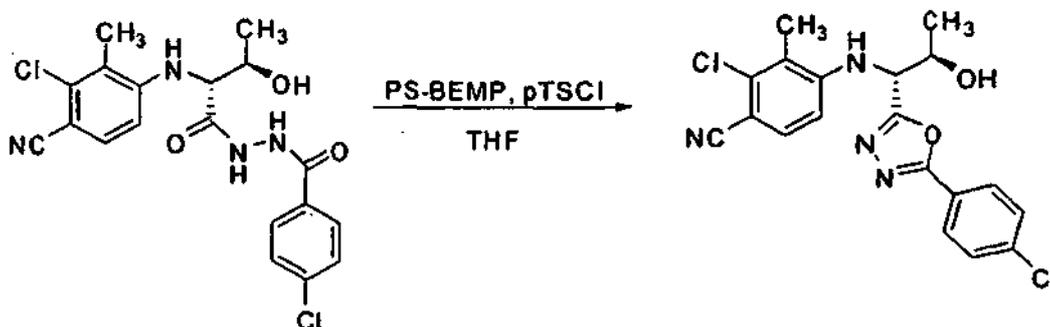
10

15

Ejemplo 20

2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20



25

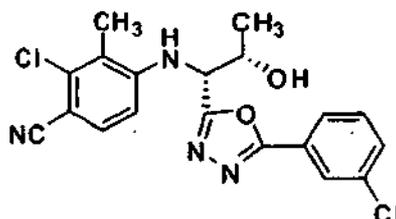
30

2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo se preparó usando 4-cloro-N'-((2R,3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (compuesto intermedio 20a) (4,5 mmol, 1,0 equiv.) tal como se ha descrito para la preparación del ejemplo 5. El sólido de color blanquecino en bruto se recristalizó usando cloruro de metileno caliente para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,28 g, rendimiento de un 71 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 9,78 (s a, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,5 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,62 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H); R_f por TLC = 0,52, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina.

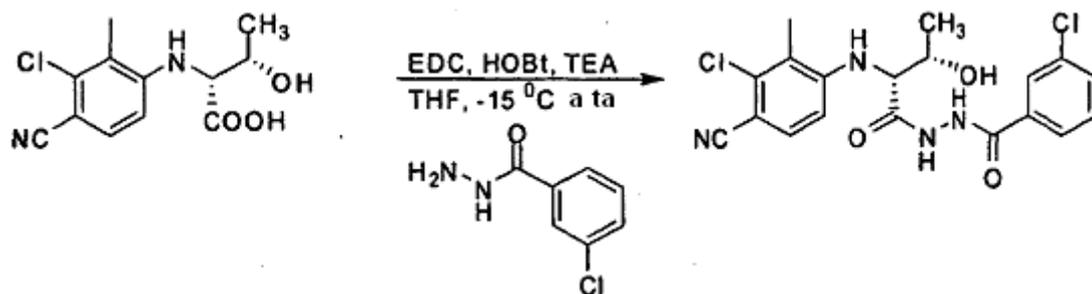
Ejemplo 21

2-cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

35



Compuesto Intermedio 21a

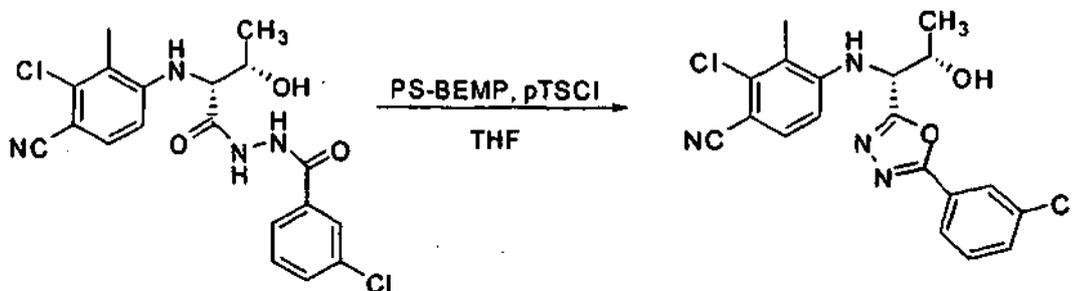
3-cloro-N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

5

Ácido (2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (800 mg, 2,98 mmol), 3-Clorobenzohidrazida (508 mg, 2,98 mmol) y THF anhidro (40 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol hidrato (403 mg, 2,98 mmol) se añadió a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida HCl (857 mg, 4,47 mmol) a -15 °C seguido de trietilamina (0,62 ml, 4,47 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h tras lo cual, la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Agua (40 ml) se añadió a la mezcla de reacción seguido de ácido cítrico (4 g) a la vez que se agitaba. EtOAc (60 ml) se añadió a continuación a la mezcla y las fases se repartieron. A continuación, la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄). EtOAc se retiró al vacío y se reemplazó por cloroformo (60 ml). A continuación, la hidrazida insoluble se separó de la mezcla por filtración y se secó a presión reducida para formar un sólido de color blanco (855 mg, 68 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,7 (s a, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46-7,7 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,3 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,19-4,03 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 2,35 (s, 3H) y 1,26 (d, *J* = 6,35 Hz, 3H).

20

Ejemplo 21

2-cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

25

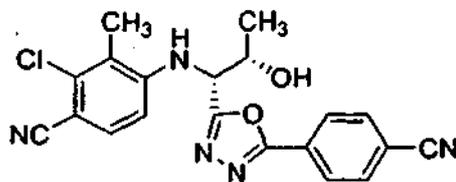
A una solución de 3-cloro-N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (800 mg, 1,9 mmol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (2,59 g) seguido de p-TSCl (435 mg, 2,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetona (800 ml) seguido de Metanol (200 ml). A continuación, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-Hexanos (1:2)] para dar dos fracciones.

El primer material eluido se identificó por espectroscopia de RMN ¹H como (*Z*)-2-cloro-4-(1-(5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)prop-1-enilamino)-3-metilbenzonitrilo (140 mg, 33 %) RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,03 (c, *J* = 7 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,92 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

El segundo material eluido era el 2-cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo deseado (145 mg, 20 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,01 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

40

Ejemplo 22

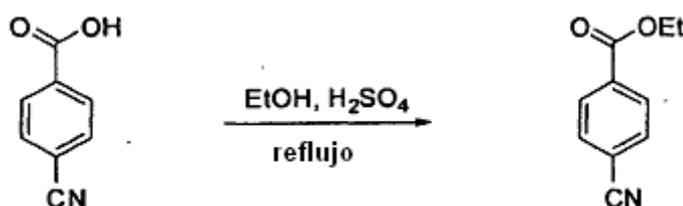
2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 22a

4-Cianobenzoato de etilo

10



A un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con ácido 4-cianobenzoico (19,36 g, 0,13 mol) en etanol abs. (100 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante un periodo de 28 h, a continuación se permitió que enfriara a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a través de evaporación rotatoria y el residuo de color blanquecino resultante se recogió en éter dietílico (500 ml). Esto se lavó a continuación con solución saturada de bicarbonato sódico/agua (5 x 100 ml), a continuación con salmuera (1 x 100 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración proporcionaron un sólido de color blanquecino. La recristalización en etanol al 95 % (50 ml) proporcionó el producto en forma de cristales de color blanco (16,85 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,14 (AA'XX', J = 8,6 Hz, 2H), 7,74 (AA'XX', J = 8,6 Hz, 2H), 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

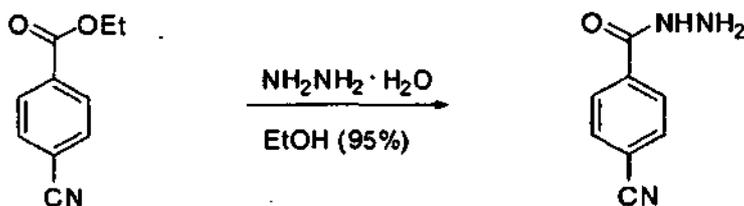
15

20

Compuesto Intermedio 22b

4-Cianobenzohidrazida

25



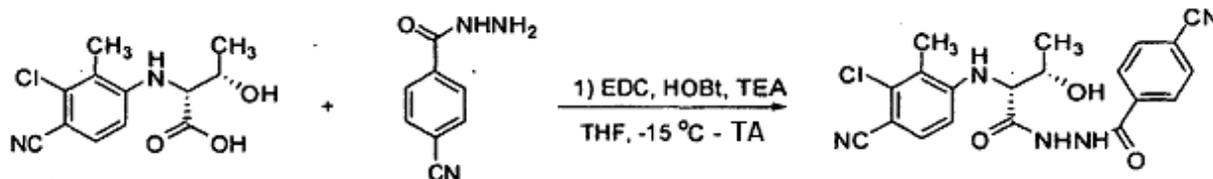
A un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con 4-cianobenzoato de etilo (16,85 g, 96,2 mmol) en etanol al 95 % (75 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (18,2 ml, solución al 64 %, 240 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante un periodo de 4,5 h, a continuación se permitió que enfriara a temperatura ambiente durante un periodo de 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo de color amarillo se recogió en agua enfriada con hielo (150 ml). el sólido de color amarillo claro se retiró por filtración y se lavó con agua fría adicional (50 ml). A continuación, el sólido se secó a alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (13,98 g, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) 10,05 (s a, 1H), 7,95 (AA'XX', J = 8,5 Hz, 4H), 4,61 (s a, 2H).

30

35

Compuesto Intermedio 22c

N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida



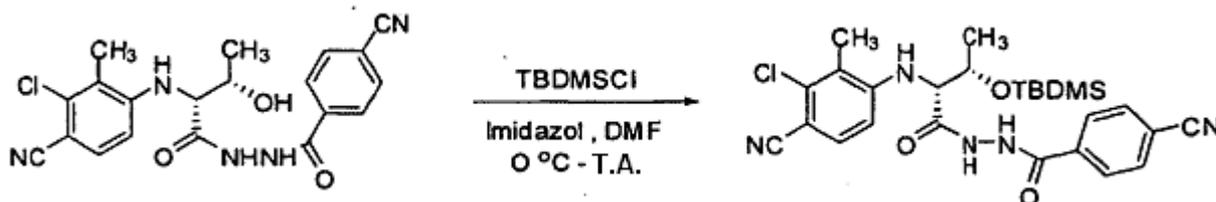
5

Ácido (2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 1a) (10,03 g, 37,3 mmol) y 4-ciano-benzohidrazida (6,02 g, 37,3 mmol) se acoplaron en un procedimiento análogo tal como se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 3b. El producto en bruto se purificó por ebullición en cloroformo (100 ml) seguido de enfriamiento a 0 °C infiltración para producir el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (12,05 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 9,81 (s a, 2H), 8,08 (AA'XX', J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (AA'XX', J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,34 (dd, J = 3,6, 6,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

10

15 Compuesto Intermedio 22d

N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil-amino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida



20

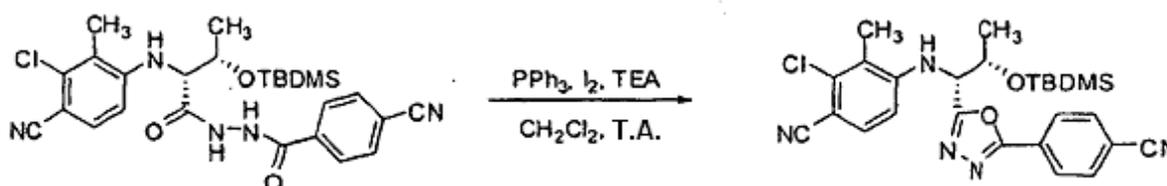
N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-ciano benzohidrazida (12,1 g, 29,3 mmol) se hizo reaccionar con TBDMSCl (13,2 g, 88,0 mmol) e imidazol (68,1 g, 146,0 mmol) de manera análoga a la que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 7b. La purificación del compuesto se consiguió al verter la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo y retirando por filtración el precipitado sólido. Esto se recogió en cloruro de metileno (400 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Esto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta aproximadamente 100 ml. A continuación, se añadieron hexanos produciendo un sólido de color blanco (12,92 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,32 (m, 2H), 7,89 (AA'XX', J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (AA'XX', J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,33 (s, 3 H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

25

30

Compuesto Intermedio 22e

4-((1R,2S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo



40

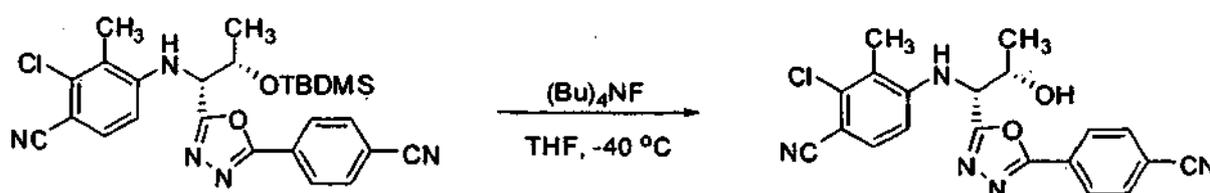
A un de matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación magnética y tabique se añadió trietilfosfina (12,3 g, 47,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió cloruro de metileno (500 ml) seguido de la adición de yodo sólido (11,91 g, 47,0 mmol). Esto se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 10 min. y a continuación se enfrió a 0 °C. A continuación, trietilamina (13,1 ml, 94 mmol) se añadió lentamente a esta reacción (PRECAUCIÓN: Exotérmica). Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo adicional de diez minutos, periodo durante el cual la reacción se convirtió en una suspensión espesa. N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil-amino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida

45

(12,35 g, 23,5 mmol) se recogió en cloruro de metileno (200 ml) y añadió lentamente a la mezcla de reacción agitada enérgicamente. Después de un periodo de 10 min, TLC (1:1 de EtOAc:hexanos) mostró la formación de producto y ningún material de partida. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición lenta de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}$ al 10 %/ H_2O (500 ml). A continuación, la fase orgánica se aisló y se lavó con tiosulfato sódico al 10 %/agua adicional (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), después se secó (Na_2SO_4). La solución se filtró a continuación y se concentró a presión reducida para poner de manifiesto un aceite/sólido de color marrón. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25 %/ hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,98 g, 84 %): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) (AA'XX', $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,79 (AA'XX', $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 2,0, 8,7$ Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), -0,22 (s, 3H).

Ejemplo 22

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo

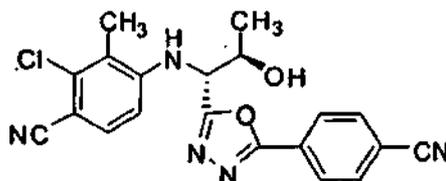


A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un tabique se añadió 4-((1*R*,2*S*-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (9,98 g, 19,6 mmol), seguido de THF anhidro (245 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C a través de un baño de CO_2 /acetona. A esto se añadió fluoruro de tetrabutilamonio en forma de una solución 1 M en THF (22,54 ml, 22,54 mmol) produciendo un cambio de color instantáneo a amarillo. Esto se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 4 h. A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida para producir un residuo de color negro. Este residuo se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (1 x 200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . A continuación, la solución se filtró y se concentró a presión reducida usando evaporación rotatoria para poner de manifiesto un sólido de color amarillo. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (20:80) el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,23 g, 68 %), RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

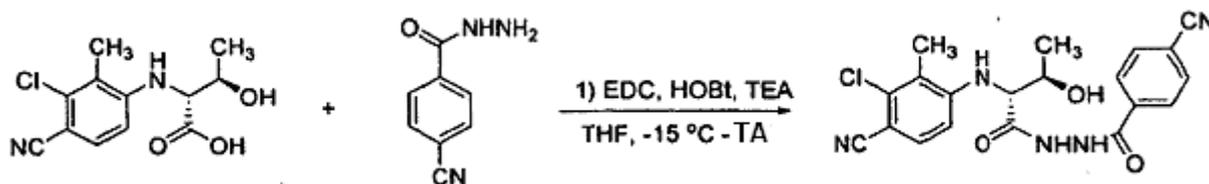
Aquí se indica que se pueden usar métodos adicionales para la preparación del material deseado. Por ejemplo, también se puede usar fluoruro de amonio en metanol a reflujo para desprotección aunque la reacción puede necesitar un periodo de tiempo significativamente más elevado (por ejemplo, 48 h) pero en algunos casos puede producir menos productos secundarios (tal como la β -eliminación del alcohol).

Ejemplo 23

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo



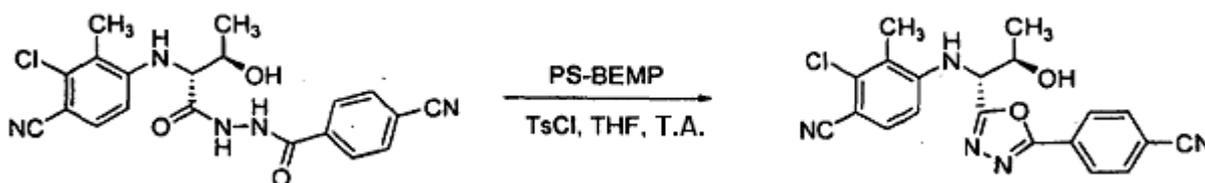
Compuesto Intermedio 23 a

***N'*-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida**

5

Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (805 mg, 3,0 mmol) y 4-ciano-benzohidrazida (483 mg, 3,0 mmol) se acoplaron en un procedimiento análogo al usado para la preparación del compuesto intermedio 3b. El producto en bruto se purificó por ebullición en cloroformo (10 ml) seguido de enfriamiento a 0 °C y filtración para producir el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (718 mg, 50 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,85 (s a, 2H), 8,09 (AA'XX', *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,92 (AA'XX', *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,60 (*d*, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,27 (*m*, 1H), 4,16 (*dd*, *J* = 5,0, 7,3 Hz, 1H), 2,88 (s a, 1 H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 3H).

15 Ejemplo 23

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20

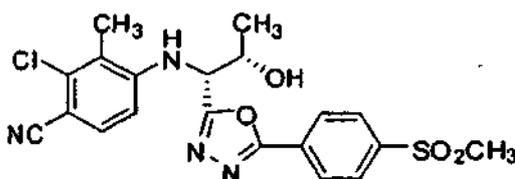
A un matraz de fondo redondo, de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y tabique se añadió *N'*-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida (0,6871 g, 2,4 mmol) seguido de la adición de THF anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió a continuación cloruro de tosilo (318 mg, 1,7 mmol) seguido de la adición de (2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (PS-BEMP) unida a poliestireno (2,2 mmol/g de carga, 2,29 g, 5,0 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavó con THF adicional (100 ml). A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para poner de manifiesto un sólido de color amarillo. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 %/ hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (138 mg, 21 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,19 (AA'XX', *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (AA'XX', *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,89 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,11 (*dd*, *J* = 5,6, 8,8 Hz, 1H), 4,71 (*d*, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,55 (*m*, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,43 (*d*, *J* = 6,3 Hz, 3H).

25

30

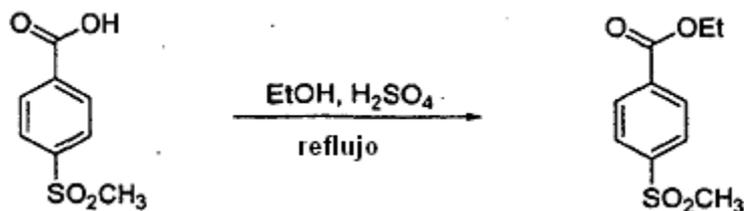
Ejemplo 24

35

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

40

Compuesto Intermedio 24a

4-(Metilsulfonyl)benzoato de etilo

5

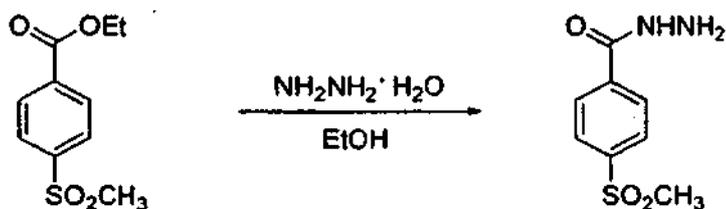
El éster de etilo del ácido 4-(metilsulfonyl)benzoico (5,05 g, 25 mmol) se preparó de forma análoga a la del compuesto intermedio 22a y se aisló en forma de cristales de color blanco (4,72 g, 82 %). No se necesitó recristalización. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,22 (AA'XX', *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,01 (AA'XX', *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,41 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

10

Compuesto Intermedio 24b

4-(Metilsulfonyl)benzohidrazida

15



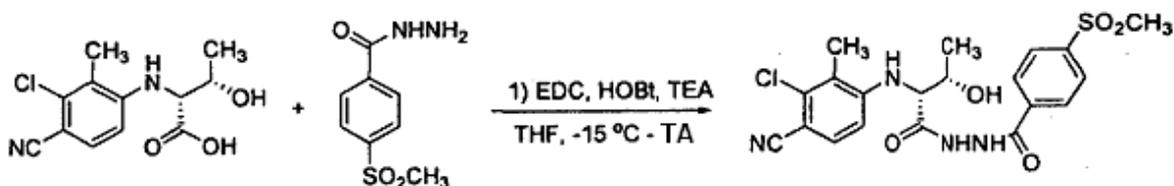
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(Metilsulfonyl)benzoato de etilo (4,68 g, 21 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para 22b y se aisló en forma de cristales de color blanco (3,79 g, 86 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) 10,06 (s a, 1H), 8,03 (AA'XX', *J* = 8,7 Hz, 4H), 4,62 (s, 2H), 3,27 (s, 3H).

20

Compuesto Intermedio 24c

***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida**

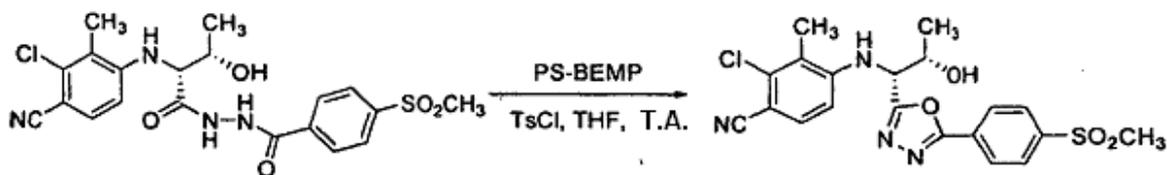
25



Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (813 mg, 3,0 mmol) y 4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (648 mg, 3,0 mmol) se acoplaron en un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 3b. El producto en bruto se recristalizó en cloroformo caliente (100 ml) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (1,16 g, 82 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,83 (s a, 2H), 8,14 (AA'XX', *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,06 (AA'XX', *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,14 (dd, *J* = 3,4, 6,9 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,90 (s a, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

35

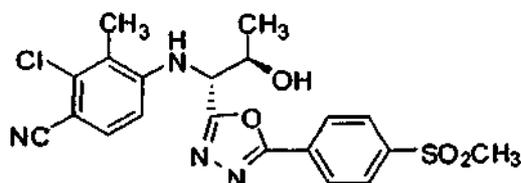
Ejemplo 24

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metil-benzonitrilo

5

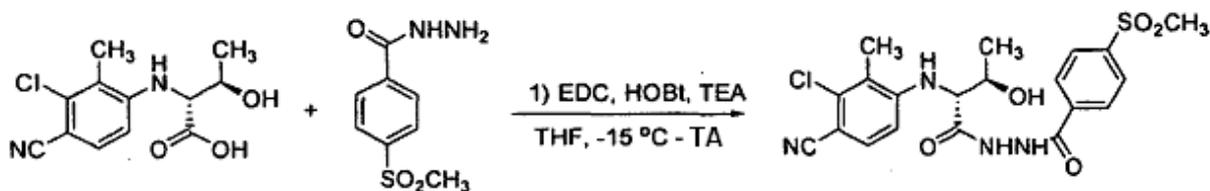
A un matraz de fondo redondo, de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética y tabique se añadió N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil-amino)-3-hidroxi-butanoyl)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (1,12 mg, 2,4 mmol) seguido de una adición de THF anhidro (250 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió a continuación cloruro de tosilo (461 mg, 2,4 mmol) seguido de la adición de (2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (PS-BEMP) unida a poliestireno (2,2 mmol/g de carga, 3,30 g, 7,3 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavó con THF adicional (100 ml). A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para poner de manifiesto un sólido de color rojo. Esto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 80 %/ hexanos para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (247 mg, 23 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,23 (AA'XX', *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,12 (AA'XX', *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 3,6, 8,5 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 25

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

25

Compuesto Intermedio 25a

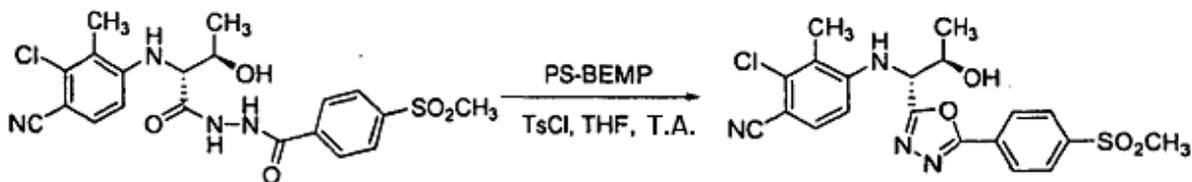
N'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil-amino)-3-hidroxi-butanoyl)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida

30

Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil-amino)-3-hidroxi-butanoyl (802 mg, 3,0 mmol) y 4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (638 mg, 3,0 mmol) se acoplaron en conjunto en un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 3b. El producto en bruto se purificó por ebullición en cloroformo (100 ml) seguido de enfriamiento a 0 °C y filtración para producir el producto en forma de un sólido de color rojo (900 mg, 65 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,15 (AA'XX', *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,06 (AA'XX', *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (dd, *J* = 5,0, 7,2 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

40

Ejemplo 25

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

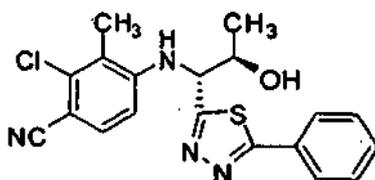
5

A un matraz de fondo redondo, de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y tabique se añadió N'-((1*R*,2*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil-amino)-3-hidroxi-butanoil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (855 mg, 1,8 mmol) seguido de una adición de THF anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió a continuación cloruro de tosilo (350 mg, 1,8 mmol) seguido de la adición de (2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (PS-BEMP) unida a poliestireno (2,2 mmol/g de carga, 2,51 g, 5,5 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6,5 h. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavó con THF adicional (100 ml). A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para poner de manifiesto un sólido de color rojo. Esto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 70 %/ hexanos para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (209 mg, 25 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,25 (AA'XX', *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,13 (AA'XX', *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 5,6, 8,9 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

10

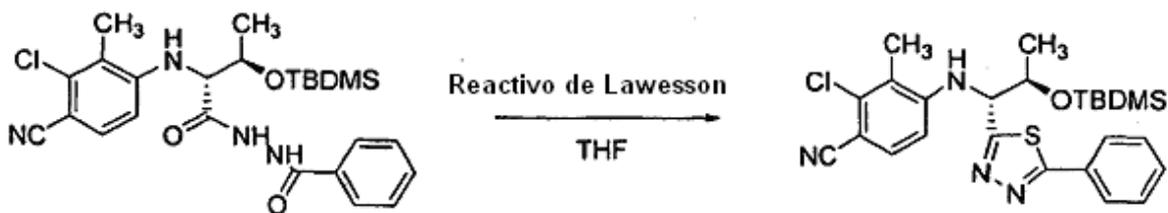
15

Ejemplo 26

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

25

Compuesto Intermedio 26a

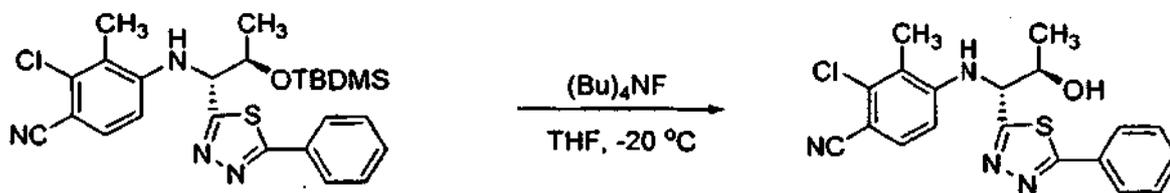
4-((1*R*,2*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

30

A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con una solución de N'-((1*R*,2*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-benzohidrazida (326 mg, 0,65 mmol) en THF seco (10 ml) y equipado con una barra magnética y un tabique se añadió reactivo de Lawesson (527 mg, 1,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Esto se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 20 h. A continuación, el disolvente se retiró por extracción con una corriente suave de nitrógeno y el residuo se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 %/ hexanos para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (246 mg, 76 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,90 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,00 (dd, *J* = 3,1, 7,9 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,24 (s, 3H), 0,17 (s, 3H).

40

Ejemplo 26

2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino) 3-metilbenzonitrilo

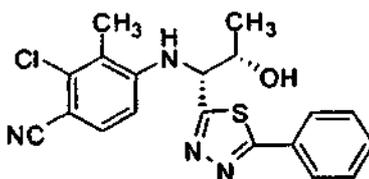
5

4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metil-benzonitrilo (242 mg, 0,49 mmol) se desprotegió usando fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 0,97 ml, 0,97 mmol) con un procedimiento análogo al usado para la preparación del ejemplo 7. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (182 mg, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,96 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, *J* = 7,6 Hz, 3,9 1H), 5,03 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

10

Ejemplo 27

15

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20 Compuesto Intermedio 27a

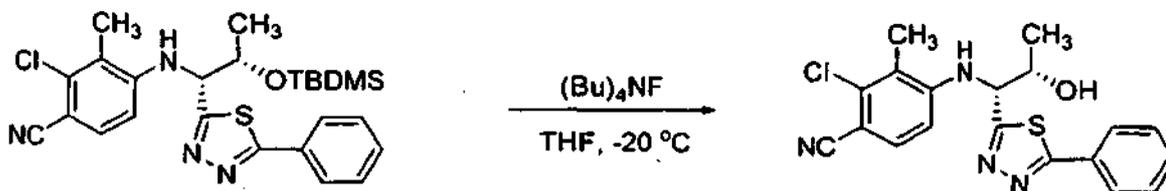
4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

25

El compuesto intermedio 27a se preparó con un procedimiento análogo al usado para la preparación del compuesto intermedio 26a por ciclación de *N*'-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida (505 mg, 1,0 mmol) para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (458 mg, 91 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,88 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

30

Ejemplo 27

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

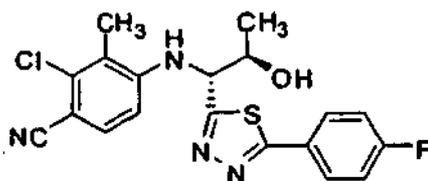
5

4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propil amino)-2-cloro-3-metil-benzonitrilo (425 mg, 0,85 mmol) se desprotegió usando fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 1,7 ml, 1,7 mmol) con un procedimiento análogo al usado para la preparación del ejemplo 7. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (225 mg, 69 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,94 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 6,81 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,88 (*d*, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 3,5, 7,2 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,41 (*d*, *J* = 6,3 Hz, 3H).

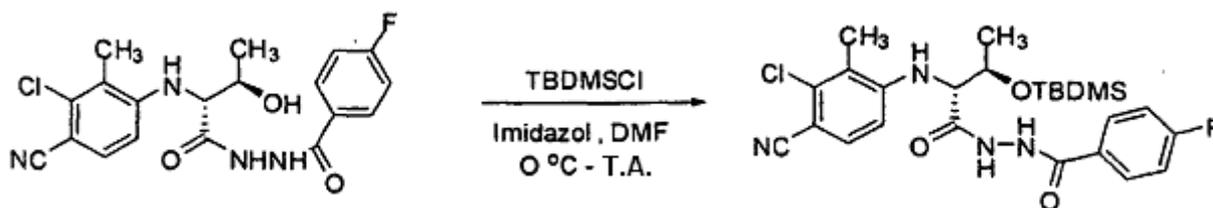
10

Ejemplo 28

15

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20 Compuesto Intermedio 28a

***N'*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-butanoil)-4-fluorobenzo-hidrazida**

25

N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluoro benzohidrazida (15,2 g, 38,0 mmol) se protegió usando TBDMSCl (11,32 g, 75,0 mmol) e imidazol (10,23 g, 150 mmol) de manera análoga a la que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 7b. La purificación del compuesto se consiguió al verter la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo (1,6 l) y el precipitado sólido se retiró por filtración. Esto se recogió en cloruro de metileno (700 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml). A continuación, esto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (20 g, cuant.). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,32 (m, 2H), 7,77 (dd, *J* = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,27 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,54 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,94 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,01 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

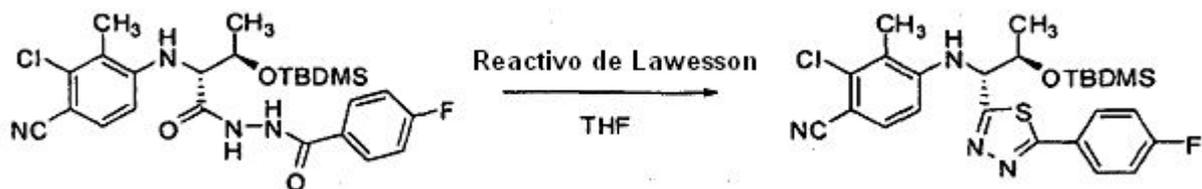
30

35

Compuesto Intermedio 28b

4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

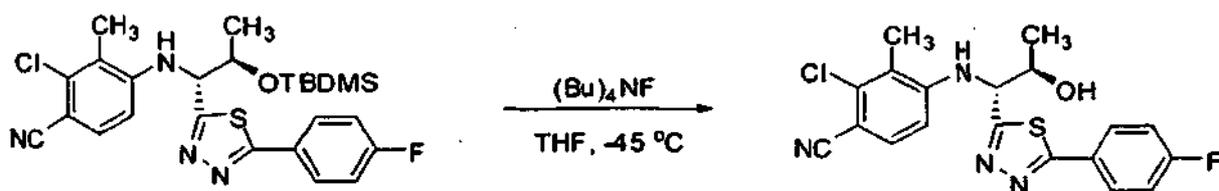
5



El compuesto intermedio 28b se preparó con un procedimiento análogo al usado para la preparación del compuesto intermedio 26a por ciclación de N'-((2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-fluorobenzohidrazida (503 mg, 1,0 mmol) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (349 mg, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,89 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 2,9, 7,9 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 3H), 0,16 (s, 3H).

15 Ejemplo 28

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-hidroxi)propilamino)-3-metilbenzonitrilo



20

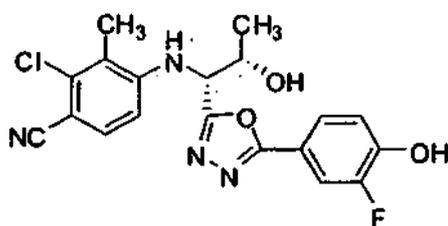
4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (347 mg, 0,67 mmol) se desprotegió usando fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 0,8 ml, 0,8 mmol) con un procedimiento análogo al usado para la preparación del ejemplo 7. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (269 mg, cuant.). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,88 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 3,4, 7,5 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

25

Ejemplo 29

30

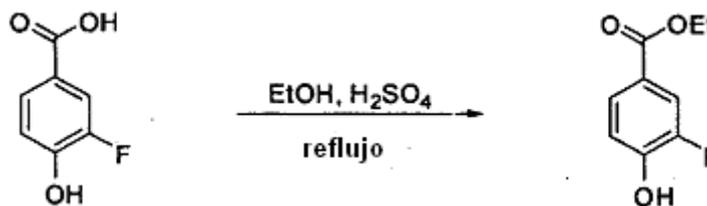
2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi)propilamino)-3-metilbenzonitrilo



35

Compuesto Intermedio 29a

3-Fluoro-4-hidroxibenzoato de etilo



5

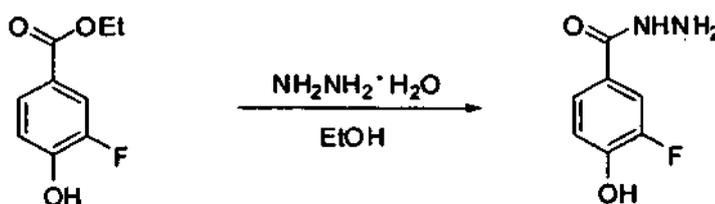
El compuesto intermedio 29a se preparó con un procedimiento análogo al usado para la preparación del compuesto intermedio 24a por esterificación del ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (5,06 g, 32,4 mmol) y proporciono el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (5,27 g, 88 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,76 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,51 (s a, 1H), 4,35 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

10

Ejemplo 29b

3-fluoro-4-hidroxibenzohidrazida

15



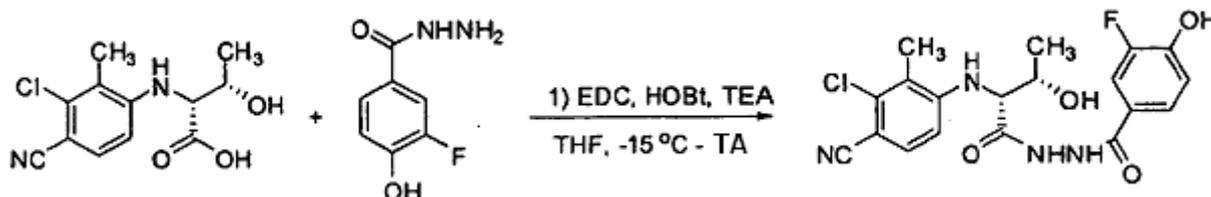
El compuesto intermedio 29b se preparó con un procedimiento análogo al usado para la preparación del compuesto intermedio 24b mediante formación de hidrazida de 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de etilo (5,19 g, 28 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (1,65 g, 34 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) 9,61 (s a, 1H), 7,56 (m, 3H), 6,97 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (s a, 2H).

20

Ejemplo 29c

***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxitanoil)-3-fluoro-4-hidroxibenzohidrazida**

25



Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxitanoico (1,00 g, 3,7 mmol) y 4-(metilsulfonil)benzohidrazida (636 mg, 3,7 mmol) se acoplaron en conjunto en un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 3b. El producto en bruto se purificó por ebullición en cloroformo (50 ml) seguido de enfriamiento a 0 °C y filtración para producir el producto en forma de un sólido de color rojo (900 mg, 65 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,67 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 3,1, 6,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 3,4, 7,1 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

30

35

Ejemplo 29d

4-(terc-Butildimetilsililo)-N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-3-fluorobenzohidrazida

5



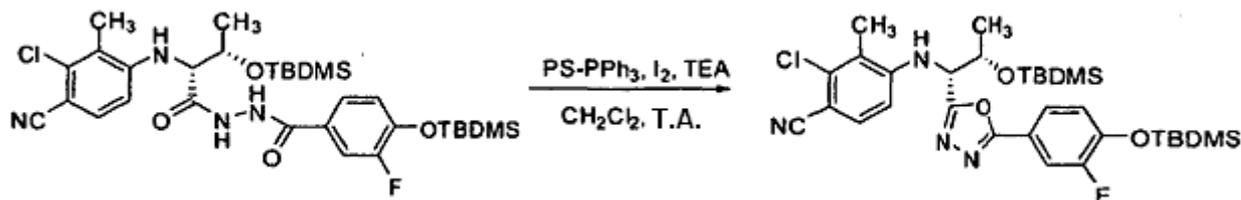
N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-3-fluoro-4-hidroxibenzohidrazida (1,14 g, 2,7 mmol) se protegió usando TBDMSCl (2,85 g, 19 mmol) e imidazol (2,57 g, 38 mmol) de manera análoga a la que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 7b. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (640 mg, 37 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,36 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (m, 1H), 5,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,19 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

15

Ejemplo 29e

4-((1R,2S)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(5-(4-(terc-butildimetilsililo)-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

20



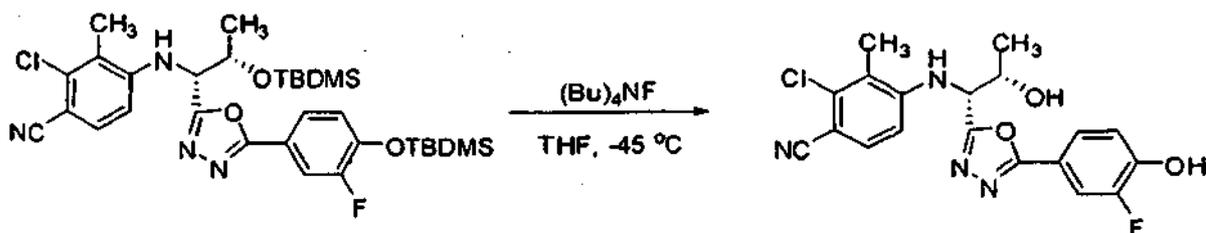
El compuesto intermedio 29e se preparó con un procedimiento análogo al usado para la preparación del compuesto intermedio 10c por ciclación de 4-(terc-butildimetilsililo)-N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metil-fenilamino)butanoil)-3-fluoro benzohidrazida (640 mg, 0,99 mmol) con PS-PPh₃ (3,0 mmol/g, 661 mg, 1,98 mmol), I₂ (502 mg, 1,98 mmol) y TEA (1,4 ml, 10 mmol). Después de cromatografía en columna (EtOAc al 25 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (131 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,9 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,21 (s, 6H), 0,06 (s, 3H), -0,20 (s, 3H).

30

Ejemplo 29

2-cloro-4-((1R,2S)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

35



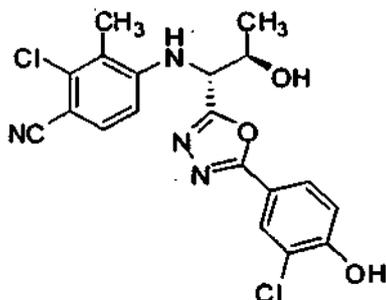
4-((1R,2S)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(5-(4-(terc-butildimetilsililo)-3-fluoro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (130 mg, 0,21 mmol) usando fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 0,62 ml, 0,62 mmol) con un procedimiento análogo al usado para la preparación del ejemplo 7. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (743 mg, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,49 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 8,6 Hz,

40

1H), 5,08 (dd, $J = 3,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 30

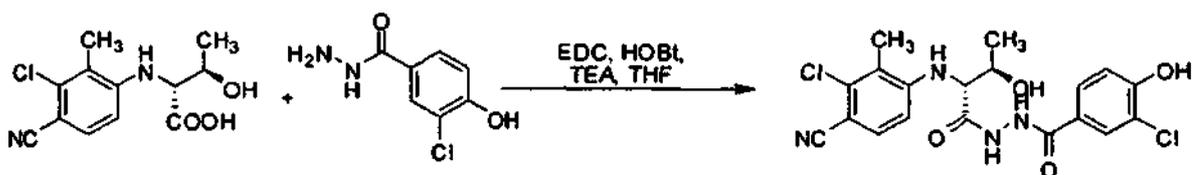
5 **2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-3-metilbenzonitrilo**



Compuesto Intermedio 30a

10

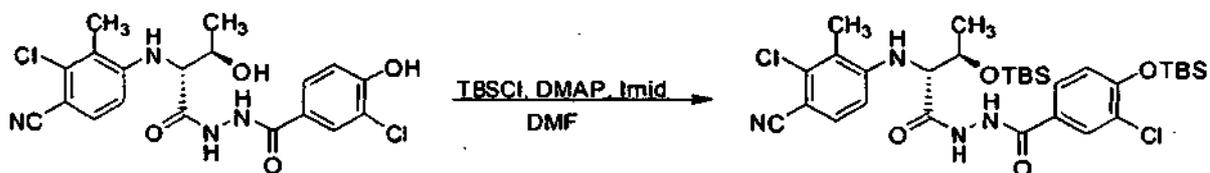
3-cloro-*N*'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-butanóil)-4-hidroxi-1,2,4-benzotriazol-5(1*H*)-idrazida



- 15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-butanóil (1,00 g, 3,73 mmol, 1,0 equiv.) y THF anhidro (18,7 ml). Después de lavar el matraz abundantemente con nitrógeno, se añadió 3-cloro-4-hidroxi-1,2,4-benzotriazol-5(1*H*)-idrazida (766 mg, 4,11 mmol, 1,1 equiv.). La solución en agitación se enfrió a -20 °C, y se añadió 1-hidroxi-1,2,4-benzotriazol-5(1*H*)-idrazida (HOBt) (555 mg, 4,11 mmol, 1,1 equiv.) en una porción, seguido de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,79 g, 9,33 mmol, 2,5 equiv.) y a continuación trietilamina (TEA) (2,08 ml, 14,9 mmol, 4,0 equiv.). La solución se agitó a -20 °C durante 1 h y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. Los contenidos del matraz se filtraron sobre Celite® en un embudo de vidrio poroso esmerilado para retirar los sólidos formados durante la reacción. La solución se diluyó con 50 ml de EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con una solución de ácido cítrico al 5 % (p/v) (2 x 50 ml), agua destilada (2 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró al vacío para producir un sólido de color amarillo claro. El producto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida automatizada (EtOAc al 0 → 50 %/hexanos → EtOAc al 100 %, 24 g de gel de sílice; TLC R_f = 0,38, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (870 mg, rendimiento de un 53 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,19, 8,49$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,65$ Hz, 1H), 7,105 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,65$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 7,18$ Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 5,13, 7,18$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,45$ Hz, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI-) para C₁₉H₁₈Cl₂N₄O₄ [M]⁺ 437,28, encontrado 438,1.

Compuesto Intermedio 30b

35 **4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-*N*'-((2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-3-clorobenzohidrazida**

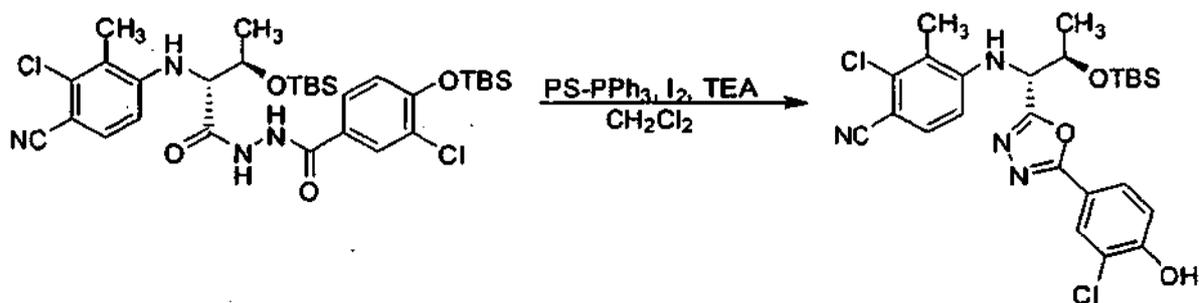


- 40 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 3-cloro-*N*'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-butanóil)-4-hidroxi-1,2,4-benzotriazol-5(1*H*)-idrazida (870 mg, 1,99 mmol, 1,0 equiv.) y 10 ml de DMF anhidra. El matraz se enfrió

a 0 °C usando un baño de hielo-agua y a continuación se añadió DMAP (49 mg, 0,398 mmol, 0,2 equiv.) en una porción seguido de imidazol (677 mg, 9,95 mmol, 5,0 equiv.). La solución se agitó a 0 °C durante 15 min, y a continuación se añadió TBSCl (1,50 g, 9,95 mmol, 5,0 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 7 h hasta que parecía que la reacción era completa por TLC. La solución se descargó en un vaso de precipitados con agua con hielo y se permitió que el hielo se fundiera. El sólido que precipitó se filtró y se lavó con agua destilada. El sólido de color amarillo se disolvió en 10 ml de diclorometano y se lavó con agua destilada (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró al vacío para producir un sólido de color amarillo claro. El producto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida automatizada (EtOAc al 0 → 30 %/hexanos → EtOAc al 100 %, 24 g de gel de sílice; TLC R_f = 0,8, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (689 mg, rendimiento de un 52 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,82 (s, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,15, 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 6,84 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 5,08, 6,84 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,25 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,29 (s, 6H), 0,13 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI-) para C₃₁H₄₆Cl₂N₄O₄Si₂ [M]⁺ 665,8, encontrado 666,2.

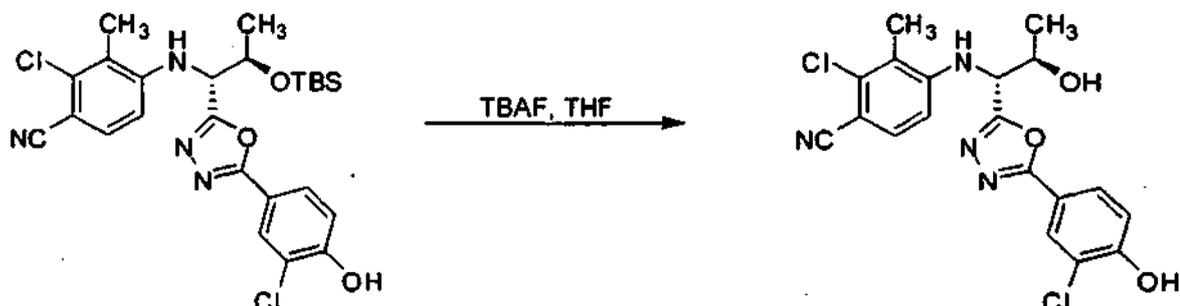
Compuesto Intermedio 30c

4-((1*R*, 2*R*)-2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo



A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió trifetilfosfina soportada sobre polímero (687 mg, 2,06 mmol, 2,0 equiv., aprox. 3 mmol/g) y 10,3 ml de cloruro de metileno. La reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo-agua y a continuación se añadió yodo (523 mg, 2,06 mmol, 2,0 equiv.) seguido de TEA (0,57 ml, 4,12 mmol, 4,0 equiv.). Después de agitar durante 5 min, se añadió 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-*N*-((2*R*, 3*R*)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metil-fenilamino)butanoil)-3-cloro benzohidrazida (688 mg, 1,03 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró sobre Celite® en un embudo de vidrio poroso esmerilado y los sólidos se aclararon con cloruro de metileno varias veces. Los extractos orgánicos se lavaron con Na₂S₂O₃ al 10 % (3 x 10 ml) seguido de un lavado con salmuera (1 x 10 ml). La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir un aceite de color marrón. El producto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida automatizada (EtOAc al 0 → 30 %/hexanos → EtOAc al 100 %, 40 g de gel de sílice) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (586 mg, rendimiento de un 88 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,92 (d, *J* = 2,14 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 1,95, 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 9,18 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 6,65, 9,19 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,05 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI-) para C₂₅H₃₀Cl₂N₄O₃Si [M]⁺ 533,5, encontrado 534,2.

Ejemplo 30

2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metil-benzonitrilo

5

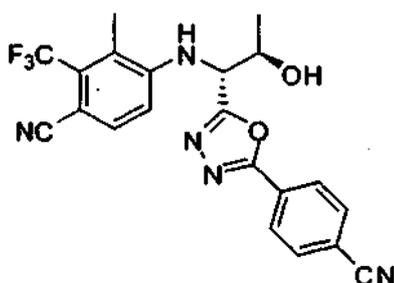
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 4-((1*R*, 2*R*)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metil benzonitrilo (586 mg, 0,9 mmol, 1,0 equiv.) y 60 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -78 °C and TBAF (1 ml, 0,99 mmol, 1,1 equiv., 1M en THF) se añadió gota a gota mediante una jeringa. La solución se agitó durante 3 h mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de -30 °C. La reacción se interrumpió con 25 ml de cloruro de amonio saturado y se diluyó con 25 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua destilada (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir un sólido de color blanquecino. El producto se purificó a través de cromatografía ultrarrápida automatizada (EtOAc al 0 → 50 %/hexanos → EtOAc al 100 %, 24 g de gel de sílice; TLC R_f = 0,43, EtOAc al 100 %, tinción con vainillina) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (239 mg, rendimiento de un 63 %). Otros datos: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,92 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 2,15, 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 5,66, 8,79 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 2,36 (s, 3 H), 1,41 (d, *J* = 6,45 Hz, 3H); masa exacta calculada por LRMS (ESI+) para C₁₉H₁₆Cl₂N₄O₃ [M]⁺ 419,26, encontrado 419,2.

10

15

20

Ejemplo 31

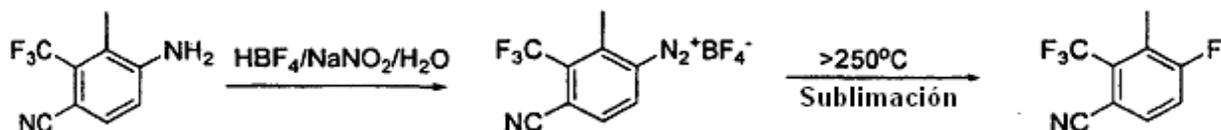
4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo

25

Compuesto Intermedio 31 a

4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo

30



35

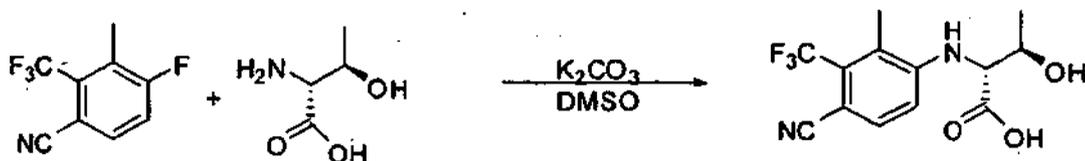
4-amino-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (CAS 573764-86-0, 2,0 g, 9,99 mmol) se disolvió en ácido fluorobórico, solución de HBF₄ (15 ml) a -10 °C (hielo/MeOH). A la solución enfriada previamente se añadió NaNO₂ (689 mg, 9,992 mmol) en 2 ml de H₂O gota a gota con agitación constante. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a -10 °C y se retiró por filtración. El residuo de color blanco se lavó con EtOH frío y éter frío para obtener la sal diazo en forma de un sólido cristalino de color blanco. La sal se seca a alto vacío durante 4-5 h. para proporcionar 1,9 g. La sal se calentó (> 250 °C) y se sublimó a presión reducida para obtener el compuesto de fluoro en bruto en forma de un aceite. El aceite se cromatografía para obtener el 4-fluoro-3-metil-2-

(trifluorometil)benzonitrilo puro en forma de un aceite de color transparente (700 mg): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 7,68 (dd, $J = 5,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 2,43 (quint, $J = 2$ Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 31b

5

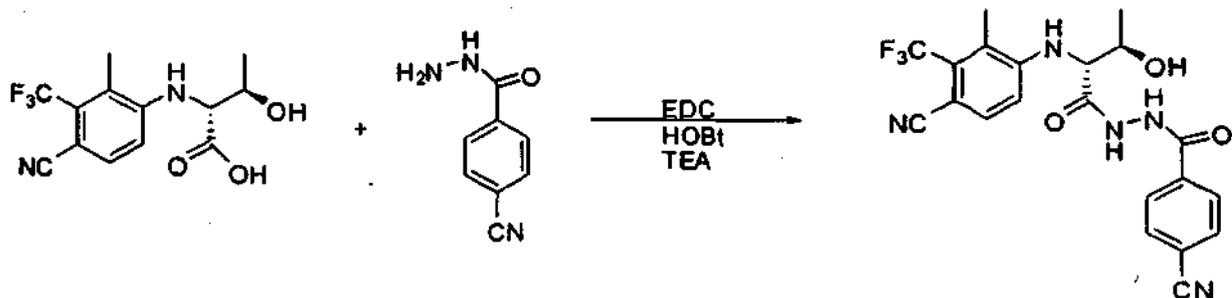
Ácido (2*R*,3*R*)-2-(4-Ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoico



- 10 4-Fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,16 g, 5,74 mmol) y *D*-*alo*-treonina (1,03 g, 8,6104 mmol) se añadió a DMSO (15 ml). Se añadió K_2CO_3 (1,98 g) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió con un gradiente de hexanos/EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para dar el producto final (700 mg). RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 7,60 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,31 (m, 3H), 1,33 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 31 c

- 20 **4-Ciano-N'-((2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida**



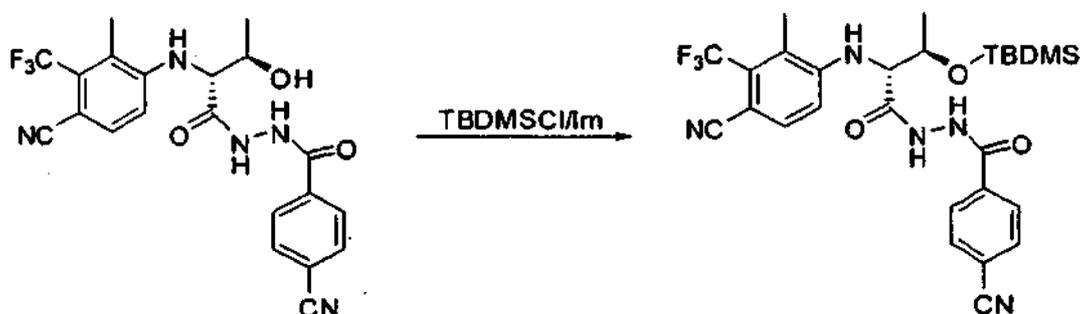
- 25 **Ácido (2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoico** (703 mg, 2,33 mmol) y 4-cianobenzohidrazida (375 mg, 2,33 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (50 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N_2 . A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadió HOBT (314 mg, 2,33 mmol), TEA (471 mg, 4,65 mmol) seguido de EDC (891 mg, 4,65 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO_3 al 5 % para dar el producto de hidrazida en bruto (800 mg).

30

Compuesto Intermedio 31d

***N'*-((2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida**

5



El material en bruto 4-ciano-*N'*-((2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida (800 mg, 1,75 mmol) se añadió a DMF (40 ml), seguido de la adición de TBDMS-Cl (1,06 g, 7,00 mmol) e imidazol (954 mg, 14,01 mmol) a 0 °C. La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con la adición de 200 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc. El material en bruto resultante se cromatografió para obtener el producto deseado (640 mg) RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm): 9,62 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,31 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0,77 (s, 9H), 0,03 (s, 6H), 0,00 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 31e

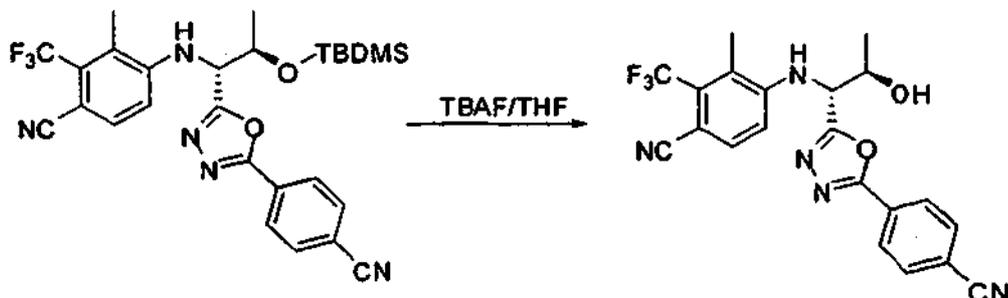
4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo

20



Trifenilfosfina (590 mg, 2,25 mmol) se disolvió en 25 ml de DCM seguido de la adición de I₂ (571 mg, 2,25 mmol) y TEA (456 mg, 4,50 mmol) a 0 °C. *N'*-((2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (630 mg, 1,13 mmol) en 25 ml de DCM se añadió a la mezcla de solución enfriada previamente del sistema PPh₃/I₂/TEA y se agitó. Se permitió que la temperatura se elevara a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 min. La reacción se interrumpió con 50 ml de tiosulfato sódico saturado y se extrajo con EtOAc. La mezcla en bruto se cromatografió para dar el producto (510 mg, 84 %) RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm): 8,23 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 1,48 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Ejemplo 31

4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo

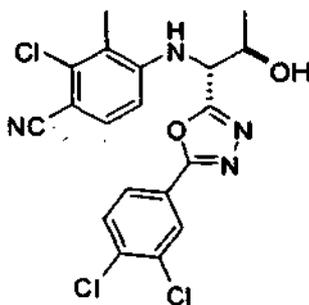
5

4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsiloxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 0,92 mmol) se disolvió en THF y se enfrió a -55°C en atmósfera de N₂. Se añadió lentamente Se añadió lentamente TBAF (solución 1,0 M en THF, 1,10 ml, 1,11 mmol) a la solución enfriada previamente y se permitió que la temperatura aumentara. El avance de la reacción se controló por TLC. Cuando la reacción se completó, se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La purificación con cromatografía en columna proporcionó el producto deseado (270 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm): 8,17 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,69 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

10

15

Ejemplo 32

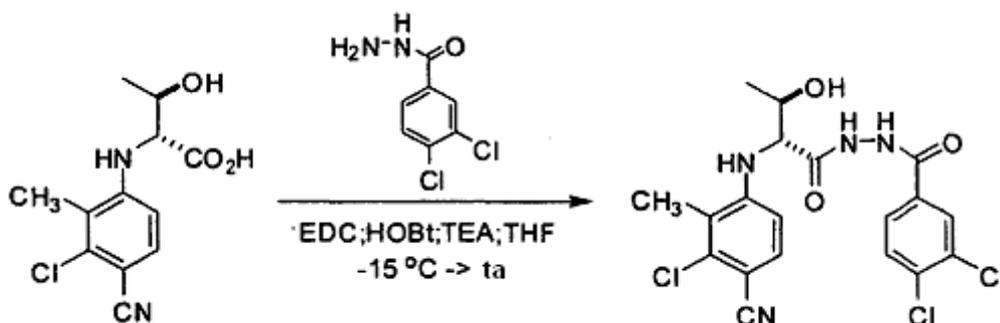
2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo

20

Compuesto Intermedio 32a

3,4-dicloro-*N*-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiobutanoil)benzohidrazida

25



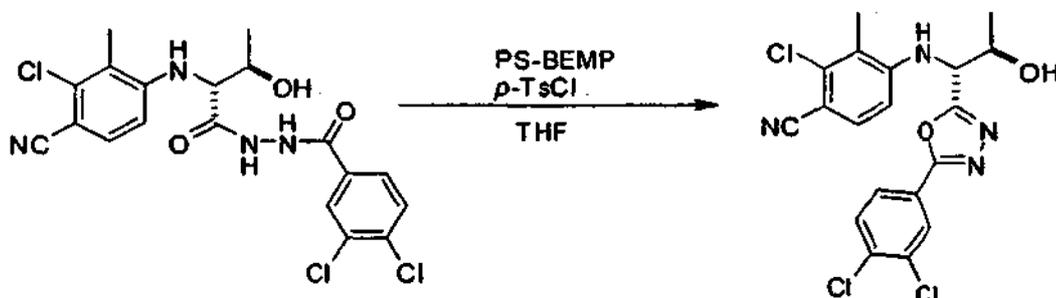
30

Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiobutanoico (800 mg, 2,98 mmol) y 3,4-diclorobenzohidrazida (615 mg, 2,98 mmol) se acoplaron en conjunto en un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 11c para formar el compuesto del título (1,10 g, 81 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona *d*₆, δ en ppm) 10,0 (s a, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,17-4,19 (m, 1H), 2,39 (s, 3H),

1,40 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Ejemplo 32

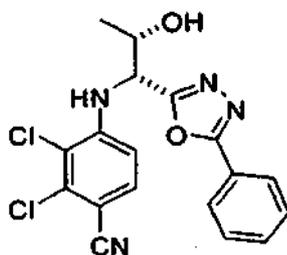
5 **2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo**



10 El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-dicloro-N'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (800 mg, 1,89 mmol) usando las técnicas que se han descrito para la preparación del ejemplo 11 (210 mg, 25 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,1 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,9 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,07-5,10 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

15 **Ejemplo 33**

2,3-dicloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo



20

Compuesto Intermedio 33a

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(2,3-dicloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoico



25

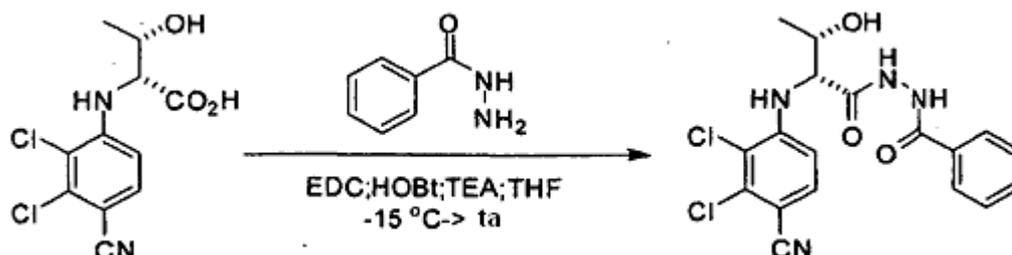
Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con diisopropilamina (11,81 ml, 83,60 mmol) y THF seco (100 ml) y a continuación el matraz se enfrió a -5 °C. A continuación, se añadió una solución de n-butilitio en hexano 2,5 M (30,87 ml, 77,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Esta solución de LDA formada previamente se añadió a continuación mediante una cánula a una solución a -78 °C de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (10 g, 64,31 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. A esto se añadió una solución de hexacloroetano (16 g, 67,58 mmol) en THF seco (50 ml), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h antes de su concentración para formar un sólido de color amarillo (12,15 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Se añadió K₂CO₃ (17,8 g, 128,62 mol) a una solución de 2,3-dicloro-4-fluorobenzonitrilo (12,15 g, 64,31 mol) y ácido (2*R*,3*S*)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (11,43 g, 0,096 mol) en DMSO (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 16,5 h, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente tras lo cual se añadieron agua (150 ml) y acetato de etilo (150 ml) a la mezcla que a continuación se repartió. La fase

acuosa se lavó a continuación con EtOAc (70 ml) y se acidificó con monohidrato de ácido cítrico (19 g). A continuación, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (180 ml) (x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (80 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (9 g, 48 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona d₆, δ en ppm) 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H) y 1,38 (d, J = 7 Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 33b

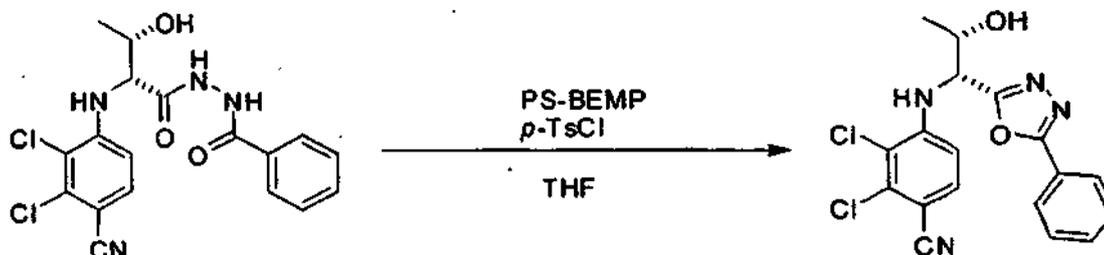
N'-((2R,3S)-2-(2,3-Dicloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-1-butanoil)benzohidrazida



Ácido (2R,3S)-2-(2,3-dicloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-1-butanoico (1,0 g, 3,46 mmol) y benzohidrazida (471 mg, 3,46 mmol) se hicieron reaccionar usando las técnicas que se han descrito para la preparación del compuesto intermedio 11c para formar el compuesto del título (700 mg, 50 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 9,7 (s a, 2H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,41-7,62 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,19-4,21 (m, 1H) y 1,32 (d, J = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 33

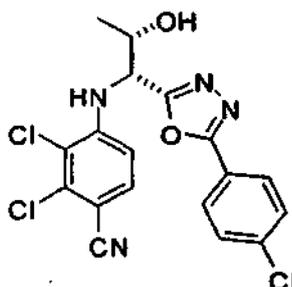
2,3-Dicloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de N'-((2R,3S)-2-(2,3-dicloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-1-butanoil)benzohidrazida (690 mg, 1,7 mmol) usando las técnicas que se han descrito para la preparación del ejemplo 11 (31 mg, 5 %). Pf 156 °C. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40-7,52 (m, 4H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,72-4,74 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 3,09 (s a, 1H), 1,40 (d, J = 6 Hz, 3H).

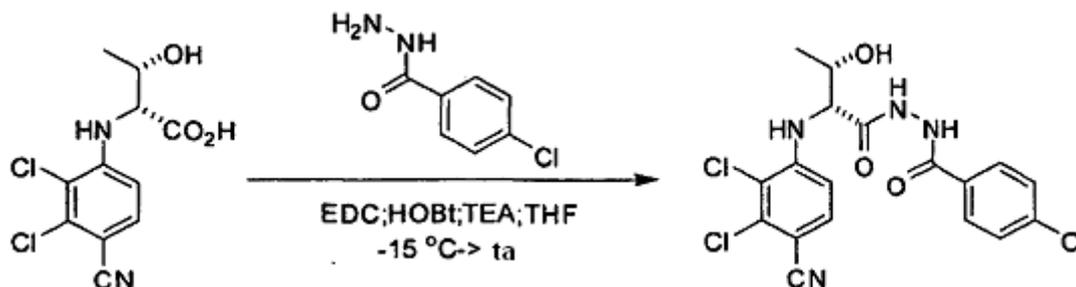
Ejemplo 34

2,3-Dicloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)benzonitrilo



35

Compuesto Intermedio 34a

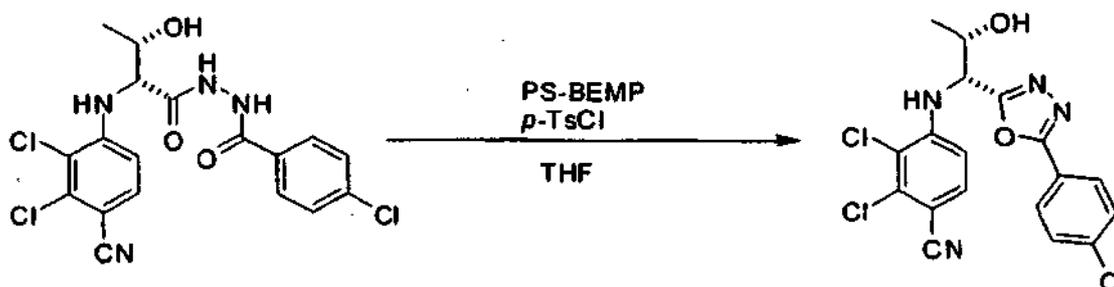
4-Cloro-N'-((2R,3S)-2-(2,3-dicloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

5

Ácido (2R,3S)-2-(2,3-dicloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,0 g, 3,46 mmol) y 4-clorobenzohidrazida (590 mg, 3,46 mmol) se hicieron reaccionar usando las técnicas que se han descrito para la preparación del compuesto intermedio 11 c para formar el compuesto del título (800 mg, 52 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 10,4 (s a, 2H), 7,98 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5,0 (s a, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,18-4,2 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

10

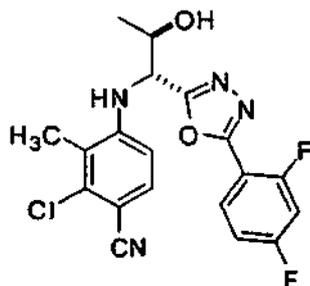
Ejemplo 34

15 2,3-Dicloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)benzocarbonitrilo

20

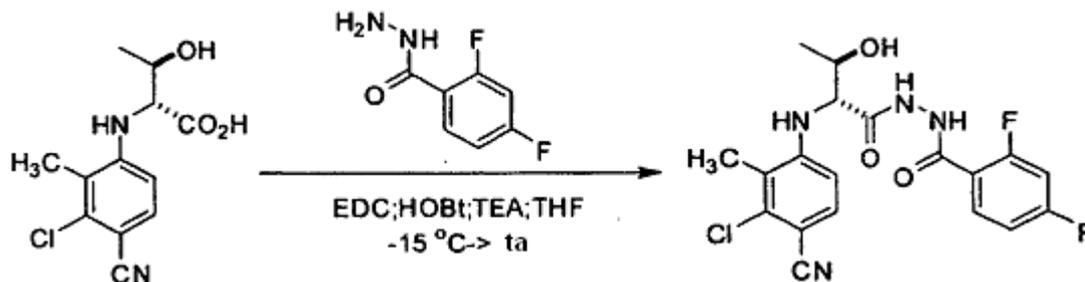
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-N'-((2R,3S)-2-(2,3-dicloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (796 mg, 1,8 mmol) usando las técnicas que se han descrito para la preparación del ejemplo 11 (40 mg, 5 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,82 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,39-7,41 (m, 3H), 6,69 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 3,10 (s a, 1H) y 1,40 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

25

25 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzocarbonitrilo

30

Compuesto Intermedio 35a

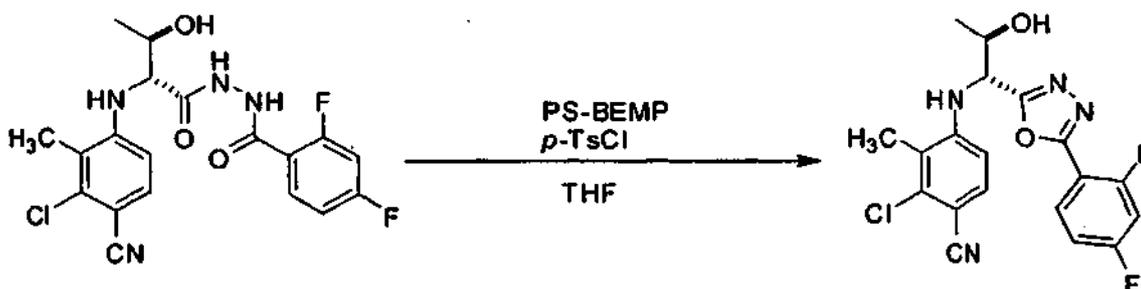
N'-((2R,3R)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-2,4-difluorobenzohidrazida

5

Ácido (2R,3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,0 g, 3,72 mmol) y 2,4-difluorobenzohidrazida (704 mg, 4,09 mmol) se hicieron reaccionar usando las técnicas que se han descrito para la preparación del compuesto intermedio 11c para formar el compuesto del título (1,5 g, 96 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,6 (s a, 2H), 7,85-7,97 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H), 2,32 (s, 3H) y 1,38 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

10

Ejemplo 35

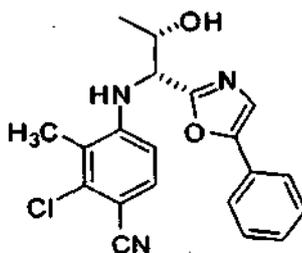
15 **2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo**

20

El compuesto del título se preparó a partir de N'-((2R,3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-2,4-difluorobenzohidrazida (1,46 g, 3,47 mmol) usando las técnicas que se han descrito para la preparación del ejemplo 11 (98 mg, 6 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,87-7,98 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,88-7,01 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,81-4,83 (m, 1H), 4,36-4,42 (s a, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

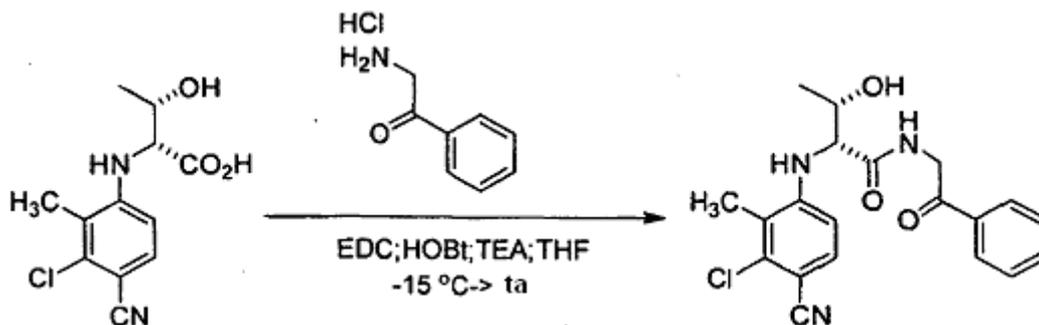
25

Ejemplo 36

2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-feniloxazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

30

Compuesto Intermedio 36a

(2R,3S)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-N-(2-oxo-2-feniletíl)butanamida

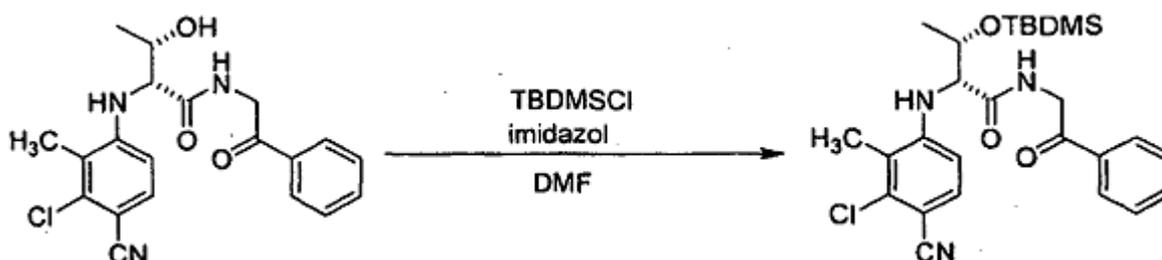
5

Ácido (2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (6,0 g, 22,33 mmol) y clorhidrato de 2-amino-1-feniletanona (3,83 g, 22,33 mmol) se hicieron reaccionar usando las técnicas que se han descrito en para la preparación del compuesto intermedio 11c para formar el compuesto del título (7,9 g, 92 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 3H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,79-4,81 (m, 2H), 4,70 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6 Hz, 3H).

10

Compuesto Intermedio 36b

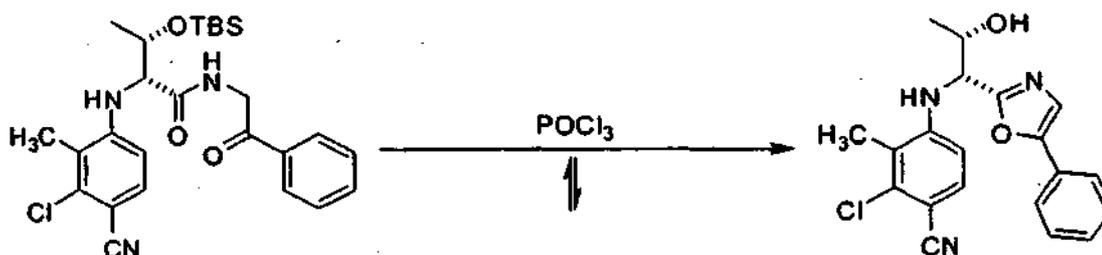
15

(2R,3S)-3-(terc-Butildimetilsililo)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-N-(2-oxo-2-feniletíl)butanamida

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con (2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-N-(2-oxo-2-feniletíl)butanamida (7,87 g, 20,4 mmol) y DMF (200 ml) y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadieron imidazol (6,94 g, 102 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (9,22 g, 61,2 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla seguido de EtOAc (200 ml) y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,2 g, 80 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 7,97 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,44-7,66 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 6, 8 Hz, 2H), 4,79 (dd, J = 5, 15 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 5, 15 Hz, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 3,85-4,89 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6 Hz, 3H).

25

30 Ejemplo 36

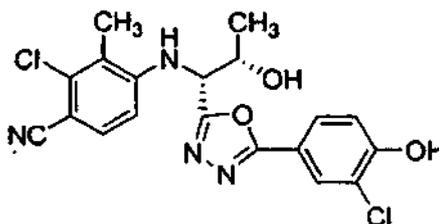
2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-feniloxazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

35

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con oxicluro de fósforo (0,5 ml, 5,24 mmol) y benceno (20 ml). A continuación se añadió (2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-*N*-(2-oxo-2-feniletil)butanamida (1,14 g, 2,28 mmol) a la mezcla que a continuación se puso a reflujo durante 4 h. A continuación, la mezcla se concentró al vacío, después se repartió entre EtOAc (40 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [hexanos/Et₂O (3:2) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento de un 4 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,93-4,95 (m, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 2,40 (s, 3H) y 1,63 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

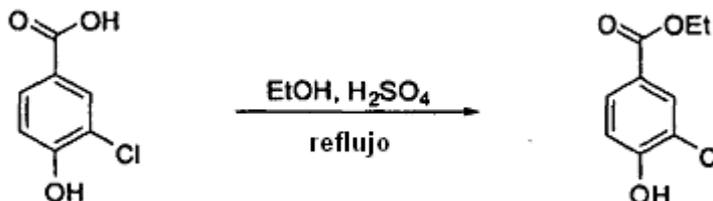
Ejemplo 37

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metil-benzonitrilo



Compuesto Intermedio 37a

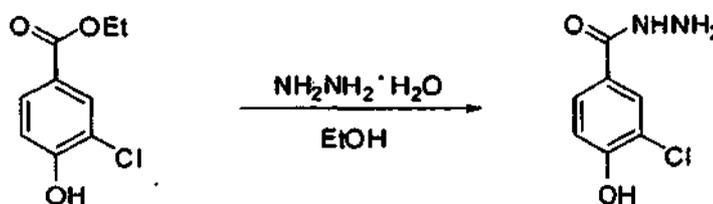
3-Cloro-4-hidroxibenzoato de etilo



Ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (5,00 g, 27,5 mmol) se esterificó al éster de etilo tal como se ha descrito anteriormente en la preparación del compuesto intermedio 22a para proporcionar el producto en forma de cristales de color blanco (5,02 g, 86 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,22 (s a, 1H), 4,35 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

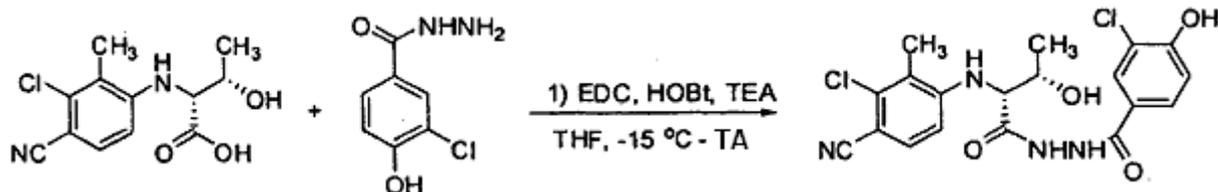
Compuesto Intermedio 37b

3-Cloro-4-hidroxibenzohidrazida



3-Cloro-4-hidroxibenzoato de etilo (4,95 g, 25 mmol) se hizo reaccionar con hidrazina tal como se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 22b para proporcionar el producto en forma de cristales de color blanco (3,15 g, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) 10,71 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,43 (s a, 2H).

Compuesto Intermedio 37c

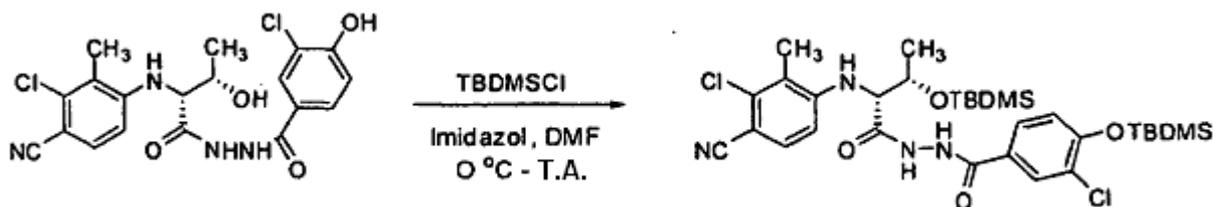
***N'*-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-3-cloro-4-hidroxi-benzohidrazida**

5

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,02 g, 3,8 mmol) y 3-cloro-4-hidroxi-benzohidrazida (711 mg, 3,8 mmol) se acoplaron de una forma análoga a la del procedimiento usado para la preparación del compuesto intermedio 3b. El producto en bruto se purificó por ebullición en cloroformo (50 ml) seguido de enfriamiento a 0 °C y filtración para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (1,36 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* = 3,1, 7,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

10

15 Compuesto Intermedio 37d

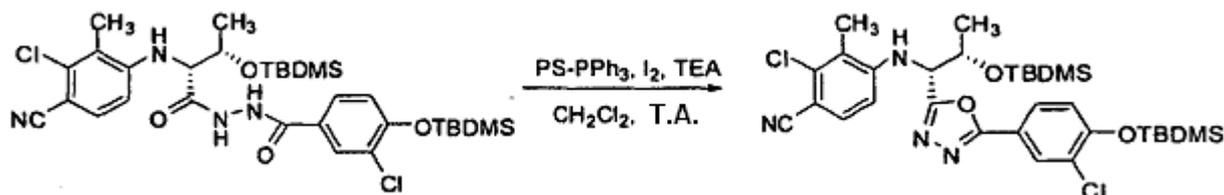
4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-*N'*-((2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-3-clorobenzohidrazida

20

N'-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-3-cloro-4-hidroxi-benzohidrazida (1,27 g, 2,9 mmol) se protegió usando TBDMSCl (3,06 g; 20 mmol) e imidazol (2,77 g, 41 mmol) de una manera análoga a la que se ha descrito para la preparación del compuesto intermedio 7b. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (629 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,97 (dd, *J* = 2,2, 6,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,23 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

25

30 Compuesto Intermedio 37e

4-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-cloro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

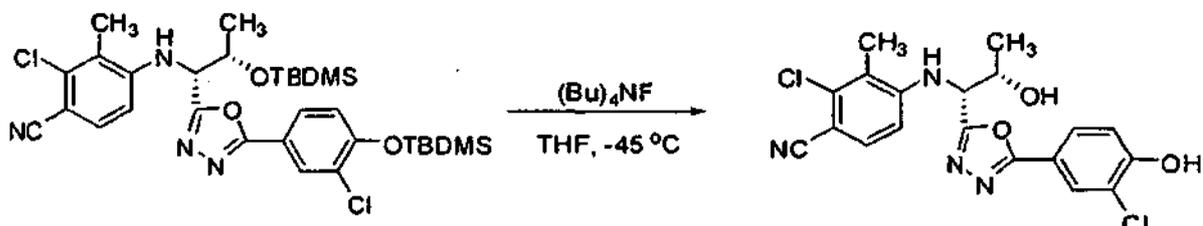
35

4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-*N'*-((2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-3-clorobenzohidrazida (629 mg, 0,95 mmol) se cicló con PS-PPh₃ (3,0 mmol/g, 630 mg, 1,89 mmol), I₂ (480 mg, 1,89 mmol) y TEA (1,3 ml, 9,3 mmol) de una manera análoga a la del procedimiento que se ha descrito para la preparación del ejemplo 11. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 25 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (422 mg, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,25 (s, 6H), 0,06 (s, 3H), -0,20 (s, 3H).

40

45

Ejemplo 37

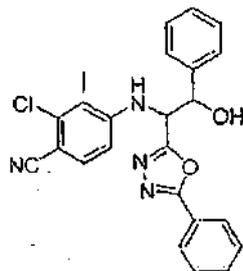
2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metil-benzonitrilo

5

4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-cloro-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (377 mg, 0,58 mmol) se desprotegió usando fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol) de manera análoga a la usada para la preparación del Ejemplo 22. Después de cromatografía en columna (EtOAc al 80 %/hexanos) el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (23 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,91 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 3,7, 8,4 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

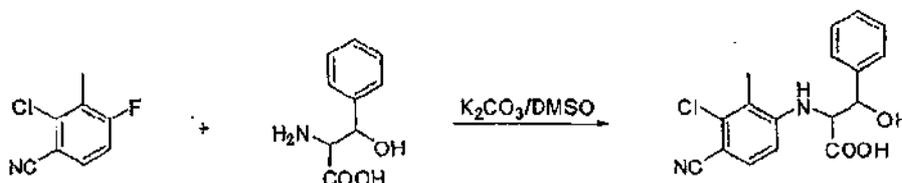
10

15 Ejemplo de Referencia 38

DL-Treo-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilamino)-3-metilbenzonitrilo

20

Compuesto Intermedio 38a

Ácido DL-Treo-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoico

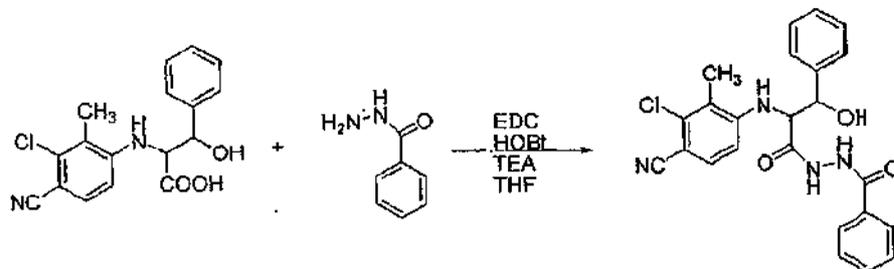
25

2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (2,0 g, 11,79 mmol) se mezcló junto con hidrato de DL-Treo-β-fenilserina (2,82 g, 14,15 mmol) en DMSO (15 ml). Se añadió K₂CO₃ (3,26 g) a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió con un gradiente de hexanos/EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para obtener el producto final puro (800 mg). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,52 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,2-7,30 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,5 (s a, 1H), 4,17 (m, 1H) 2,24 (s, 3H).

30

35

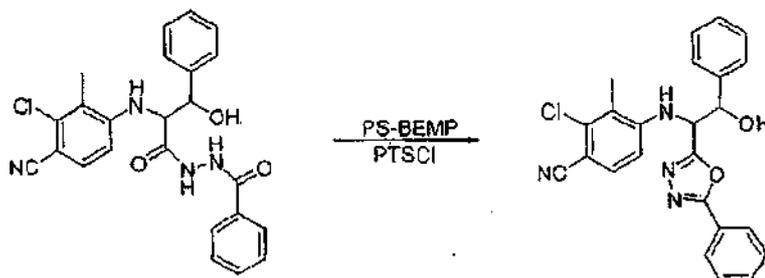
Compuesto Intermedio 38b

Síntesis de DL-Treo-N'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoil) benzohidrazida

5

10 Ácido DL-Treo-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoico (442 mg, 1,34 mmol) e hidrazida benzoica (182 mg, 1,34 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (40 ml) y se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de N_2 . A la mezcla de reacción enfrida previamente se añadieron HOBt (181 mg, 1,34 mmol), TEA (203 mg, 2,01 mmol) seguido de EDC (384 mg, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y a continuación se permitió que calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO_3 al 5 % para obtener el producto de hidrazida en bruto (520 mg).

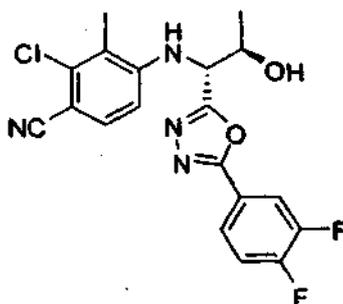
15 Ejemplo de Referencia 38

DL-Treo-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-fenil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilamino)-3-metilbenzonitrilo

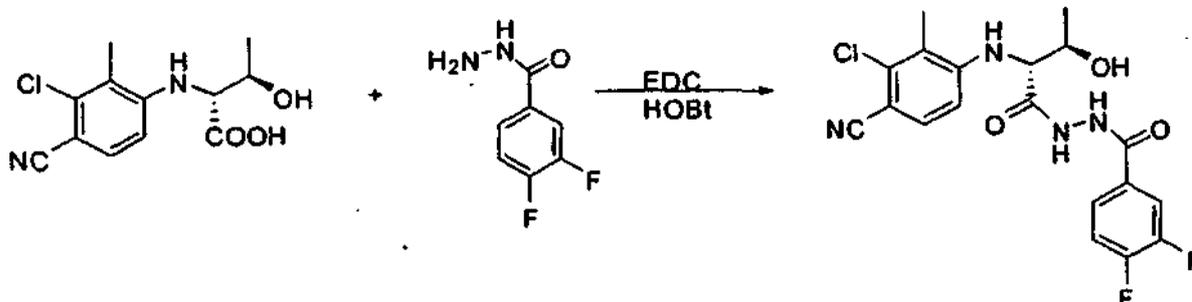
20

25 El material en bruto de DL-Treo-N'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-3-fenilpropanoil) benzohidrazida (100 mg, 0,22 mmol) se añadió a THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió PS-BEMP (304 mg, 0,67 mmol de base) a la solución, seguido de adición lenta de p-TSCI (114 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para dar el material en bruto. El material en bruto se cromatografió con hexanos:EtOAc (6:4) para dar el producto (9 mg). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 7,95 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 5,54 (s a, 1H), 5,27 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,28 (s a, 1H), 2,29 (s, 3H).

30 Ejemplo 39

2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo

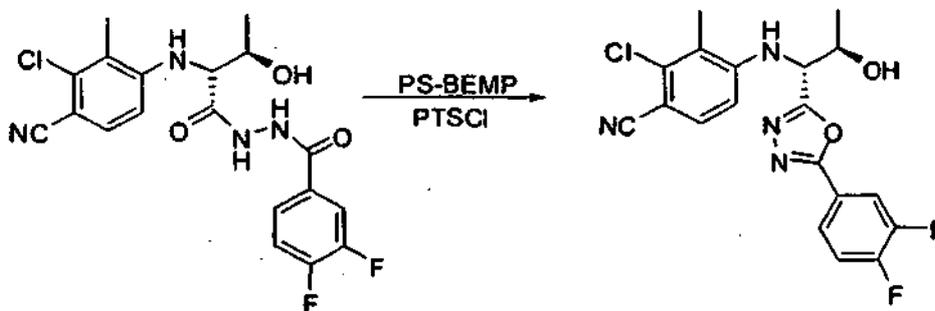
Compuesto Intermedio 39a

***N*-((2*R*,3*R*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-3,4-difluorobenzohidrazida**

5

Ácido ((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,0 g, 3,72 mmol) y 3,4-difluorobenzohidrazida (641 mg, 3,72 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (100 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBt (503 mg, 3,72 mmol) seguido de EDC (1,43 g, 7,44 mmol) y TEA (753 mg, 7,44 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para dar el producto de hidrazida en bruto (1,28 g).

15 Ejemplo 39

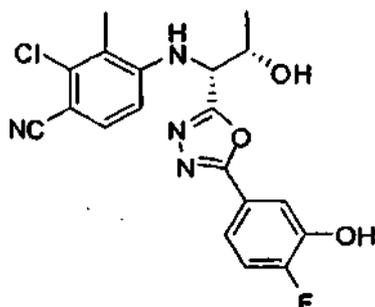
2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

20

El material en bruto de *N*'-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-3,4-difluorobenzohidrazida (1,0 g, 2,37 mmol) se añadió a THF (120 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió PS-BEMP (3,22 g, 7,10 mmol de base) a la solución seguido de adición lenta de p-TSCI (496 mg, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y el avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción el reactivo de BEMP se retiró por filtración y la solución se concentró para obtener el material en bruto. El material en bruto se cromatografió con hexanos:EtOAc (6:4) para dar el producto (330 mg). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,81 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

30

Ejemplo 40

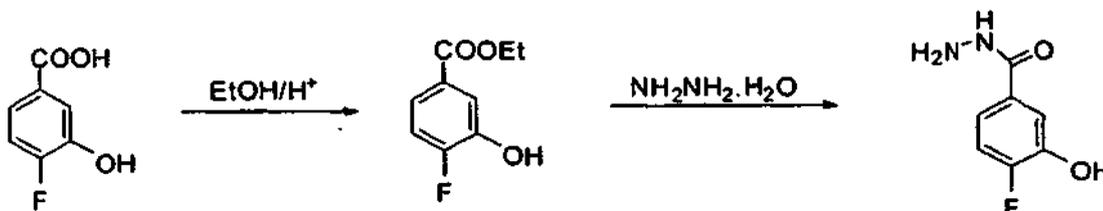
2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metil-benzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 40a

4-Fluoro-3-hidroxibenzohidrazida

10

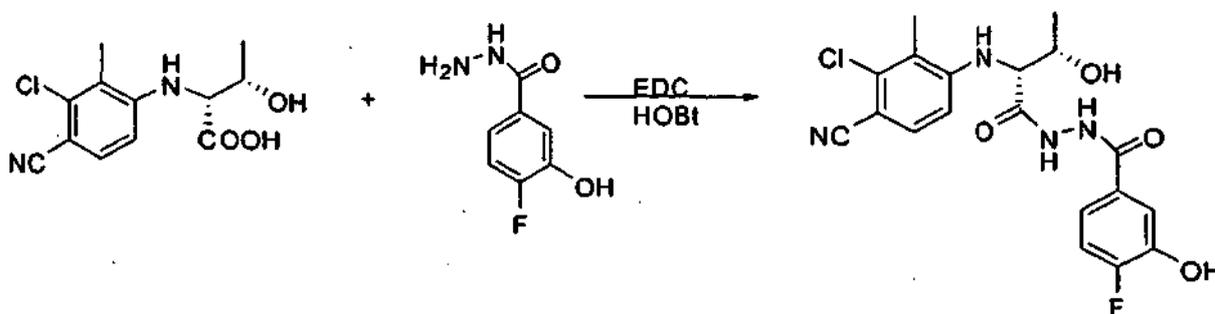


Ácido 4-Fluoro-3-hidroxibenzoico (3,0 g, 19,22 mmol) se disolvió en 50 ml de etanol y se añadieron 0,3 ml de H₂SO₄ conc. se añadió en el mismo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se lavó con solución saturada de NaHCO₃ para obtener el éster deseado con rendimiento cuantitativo. Al éster en etanol al 95 % (60 ml) se añadió hidrato de hidrazina (solución al 65 %, 4 equivalentes) y se calentó a reflujo durante una noche. La evaporación del disolvente, adición de agua, filtración y secado en el horno al vacío proporcionó el producto (3,0 g, 92 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) 10,16 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 7,41 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 4,62 (s a, 2H).

15

20

Compuesto Intermedio 40b

***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluoro-3-hidroxibenzohidrazida**

25

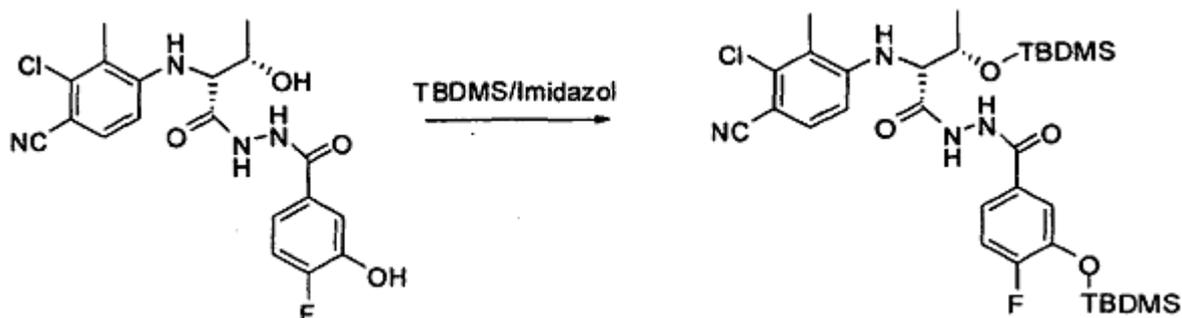
Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (553 mg, 2,06 mmol) y 4-fluoro-3-hidroxibenzohidrazida (350 mg, 2,06 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (40 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBt (278 mg, 2,06 mmol) seguido de EDC (7909 mg, 4,11 mmol) y TEA (416 mg, 4,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % y a continuación con NaHCO₃ al 5 % para dar el producto de hidrazida en bruto (420 mg), que se usó sin purificación adicional.

30

Compuesto Intermedio 40c

3-(terc-Butildimetilsililoxi)-N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-fluorobenzohidrazida

5



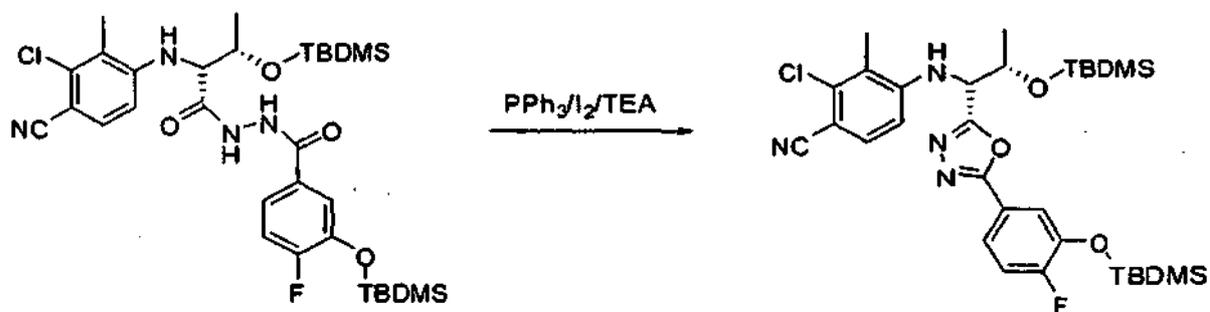
El material en bruto de N'-((2R, 3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi)butanoil)-4-fluoro-3-hidroxi)benzohidrazida (550 mg, 1,31 mmol) se añadió a DMF (30 ml), seguido de la adición de TBDMS-Cl (591 mg, 3,92 mmol) e imidazol (534 mg, 7,85 mmol) a 0 °C. La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con la adición de 200 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc. El material en bruto resultante se cromatografió para dar el producto deseado (410 mg): RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm): 9,36 (s, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,13 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,36 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,10 (s, 6H), 0,04 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

15

Compuesto Intermedio 40d

4-((1R,2S)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

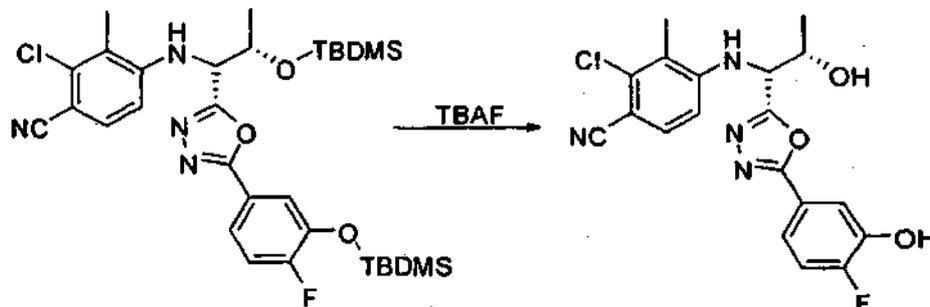
20



Trifenilfosfina (331 mg, 1,26 mmol) se disolvió en 25 ml de DCM seguido de la adición de I₂ (321 mg, 1,26 mmol) y TEA (256 mg, 2,53 mmol) a 0 °C. Se añadió 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-fluorobenzohidrazida (410 mg, 0,631 mmol) en 15 ml de DCM a la mezcla de solución enfriada previamente del sistema PPh₃/I₂/TEA y se agitó. Se permitió que la temperatura se elevara a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 min. La reacción se interrumpió con 50 ml de tiosulfato sódico saturado y se extrajo con EtOAc. La mezcla en bruto se cromatografió para dar el producto (400 mg). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,69 (m, 3H), 7,54 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,40 (s, 6H), 0,27 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

30

Ejemplo 40

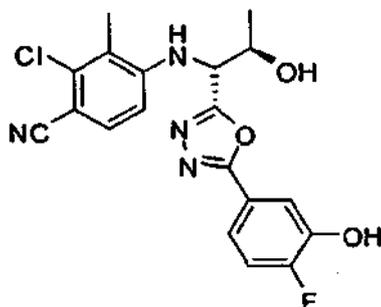
2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metil-benzonitrilo

5

4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(*S*-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (400 mg, 0,63 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió a -55 °C en atmósfera de N₂. Se añadió lentamente Se añadió lentamente TBAF (solución 1,0 M en THF, 1,52 ml, 1,52 mmol) a la solución enfriada previamente y se permitió que la temperatura aumentara gradualmente. Cuando la reacción se completó, se añadió NH₄Cl sat. (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado (230 mg). Pf 103-108 °C, RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm): 7,64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,49 (m, 1 H), 7,30 (t, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5,69 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 4,60 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

15

Ejemplo 41

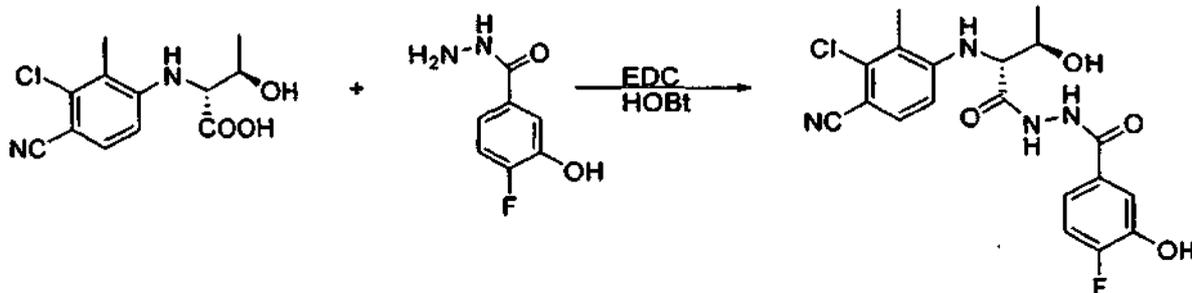
2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metil-benzonitrilo

20

Compuesto Intermedio 41a

***N*-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluoro-3-hidroxibenzohidrazida**

25



Ácido ((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,76 g, 6,58 mmol) y 4-fluoro-3-hidroxibenzohidrazida (1,12 g, 6,58 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (100 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadió HOBt (880 g, 6,58 mmol) seguido de EDC (2,52 g, 13,17 mmol) y TEA (1,33 g, 13,17 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y

30

a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % y a continuación con NaHCO_3 al 5 % para dar el producto de hidrazida en bruto (1,7 g), que se usó sin purificación adicional.

5 Compuesto Intermedio 41 b

3-(terc-Butildimetilsililoxi)-N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-fluorobenzohidrazida



10

El material en bruto de N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiobutanoil)-4-fluoro-3-hidroxibenzohidrazida (1,7 g, 4,04 mmol) se añadió a DMF (60 ml), seguido de la adición de TBDMS-Cl (2,43 g, 16,16 mmol) e imidazol (2,20 g, 32,32 mmol) a 0 °C. La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con la adición de 200 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc. El material en bruto resultante se cromatografió por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el producto deseado (1,25 g): RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) 10,53 (s a, 1H), 10,39 (s a, 3H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 10,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,37 (quint, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 5,9, 8,0$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,19 (s, 6H), 0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

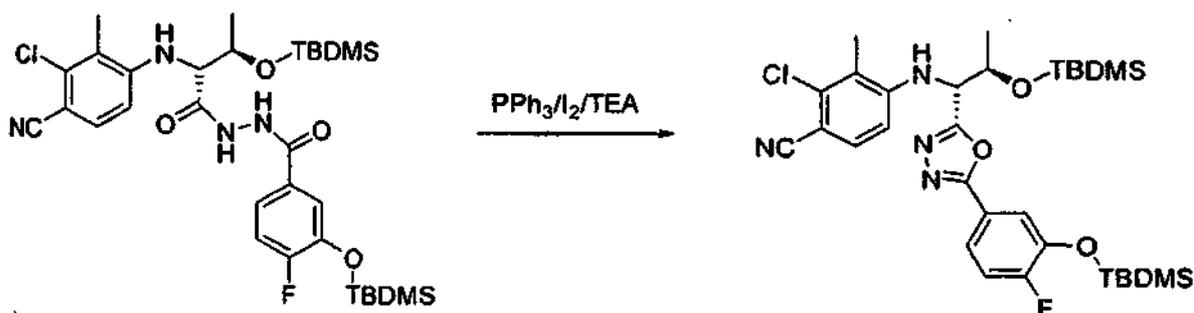
15

20

Compuesto Intermedio 41c

4-((1R,2R)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

25

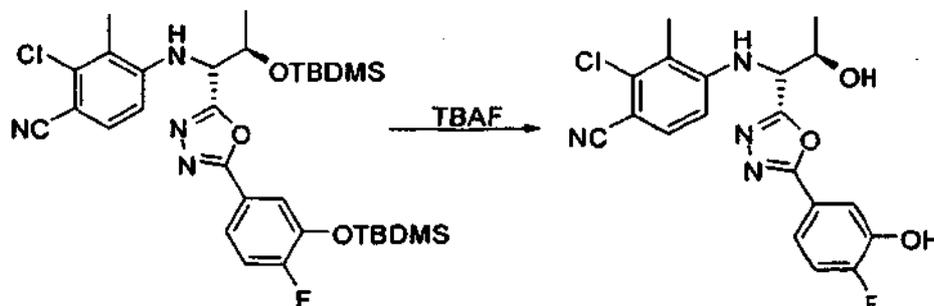


30

Trifenilfosfina (1,0 g, 3,85 mmol) se disolvió en 25 ml de DCM seguido de la adición de I_2 (977 mg, 3,85 mmol) y TEA (779 mg, 7,70 mmol) a 0 °C. Se añadió 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-fluorobenzohidrazida (1,25 g, 1,93 mmol) en 35 ml de DCM a la mezcla de solución enfriada previamente del sistema $\text{PPh}_3/\text{I}_2/\text{TEA}$ y se agitó. Se permitió que la temperatura se elevara a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 min. La reacción se interrumpió con 100 ml de tiosulfato sódico saturado y se extrajo con EtOAc. La mezcla en bruto se cromatografió para dar el producto (1,10 g). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 7,71 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,13 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,36 (s, 6H), 0,19 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

35

Ejemplo 41

2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metil-benzonitrilo

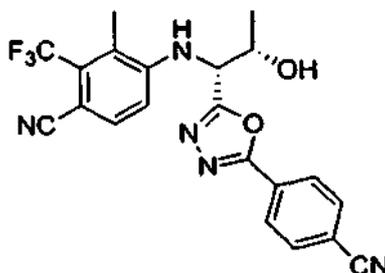
5

4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (1,11 g, 1,76 mmol) se disolvió en THF (40 ml) y se enfrió a -55 °C en atmósfera de N₂. Se añadió lentamente TBAF (solución 1,0 M en THF, 4,21 ml, 4,22 mmol) a la solución enfriada previamente y se permitió que la temperatura aumentara gradualmente. Cuando se completó la reacción, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La purificación con cromatografía en columna proporcionó el producto deseado (650 mg) Pf 106-110 °C, RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆, δ en ppm): 7,63 (dd, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

10

15

Ejemplo 42

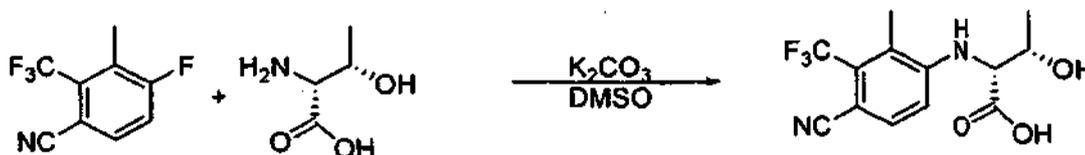
4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo

20

Compuesto Intermedio 42a

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoico

25

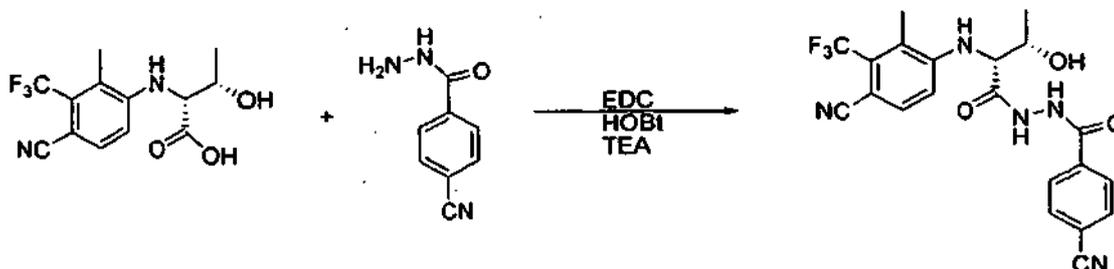


4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,0 g, 4,92 mmol) y D-treonina (703 mg, 90 mmol) se añadieron a DMSO (15 ml). Se añadió K₂CO₃ (3,26 g) a la mezcla de reacción y se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución de ácido cítrico al 10 % y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución se extrajo con EtOAc varias veces para dar el producto en bruto. El producto en bruto se cromatografió con un gradiente de hexanos/EtOAc y a continuación con EtOAc, al 100 % para dar el producto final (400 mg) RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆, δ en ppm) 7,62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

30

35

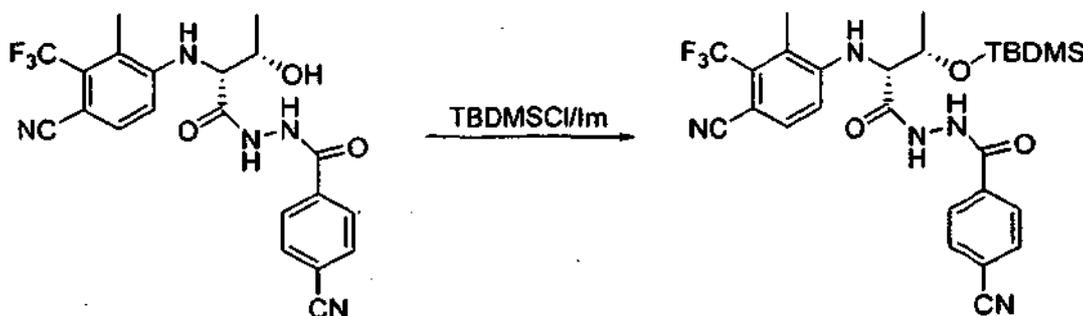
Compuesto Intermedio 42b

4-Ciano-N'-((2R,3S)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida

5

Ácido (2R,3S)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi)butanoico (410 mg, 1,36 mmol) y 4-cianobenzohidrazida (219 mg, 1,36 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (40 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBT (183 mg, 1,36 mmol), TEA (275 mg, 2,71 mmol) seguido de EDC (520 mg, 2,71 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para dar el producto de hidrazida en bruto (500 mg), que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

15 Compuesto Intermedio 42c

N'-((2R,3S)-3-(terc-Butildimetilsililo)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida

20

El material en bruto 4-ciano-N'-((2R,3S)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida (507 mg, 1,14 mmol) se añadió a DMF (30 ml), seguido de la adición de TBDMS-Cl (686 mg, 4,55 mmol) e imidazol (619 mg, 9,10 mmol) a 0 °C. La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con la adición de 200 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc. El material en bruto resultante se cromatografió para dar el producto deseado (390 mg). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆, δ en ppm): 9,6 (s, a), 7,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,8 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,05 (s, 6H), 0,00 (s, 3H).

30

Compuesto Intermedio 42d

4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo

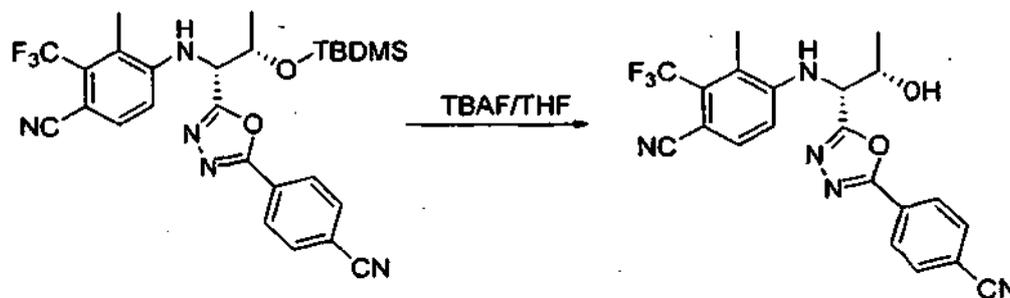
5



Trifenilfosfina (374 mg, 1,43 mmol) se disolvió en 25 ml de DCM seguido de la adición de I₂ (362 mg, 1,43 mmol) y TEA (289 mg, 2,85 mmol) a 0 °C. Se añadió N'-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (400 mg, 0,71 mmol) en 15 ml de DCM a la mezcla de la solución enfriada previamente del sistema PPh₃/I₂/TEA y se agitó. Se permitió que la temperatura se elevara a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 min. La reacción se interrumpió con 50 ml de tiosulfato sódico saturado y se extrajo con EtOAc. La mezcla en bruto se cromatografió para dar el producto (380 mg). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm): 8,39 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 2,61 (m, 3 H), 1,67 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,29 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

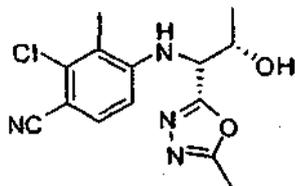
Ejemplo 42

20 4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi)propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo



4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (380 mg, 0,70 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a -55 °C en atmósfera de N₂. Se añadió lentamente TBAF (solución 1,0 M en THF, 0,84 ml, 0,84 mmol) a la solución enfriada previamente y se permitió que la temperatura se elevara gradualmente. Cuando la reacción se completó, se añadió NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado (180 mg): RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm): 8,18 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 43

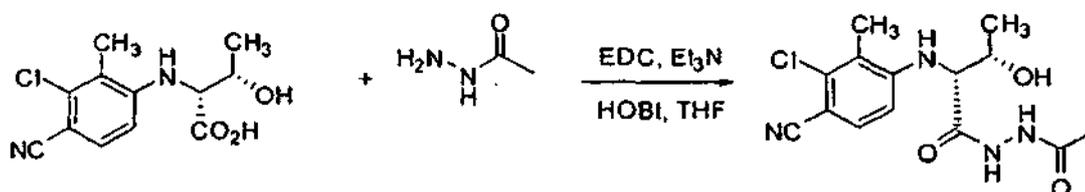
Clorhidrato de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 43a

(2*R*,3*S*)-*N*'-Acetil-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiбутанолhidrazida

10



Ácido ((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiбутаноico (6,33 g, 23,56 mmol) y acetil-hidrazida (1,92 g, 25,91 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (168 ml) y se enfrió a -20 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron HOBT (3,18 g, 23,56 mmol), TEA (4,14 ml, 29,45 mmol) seguido de EDC (5,65 g, 29,45 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para dar la hidrazida en bruto (2,40 g, en bruto): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) 10,01 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,95 (dd, *J* = 6,0, 8,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

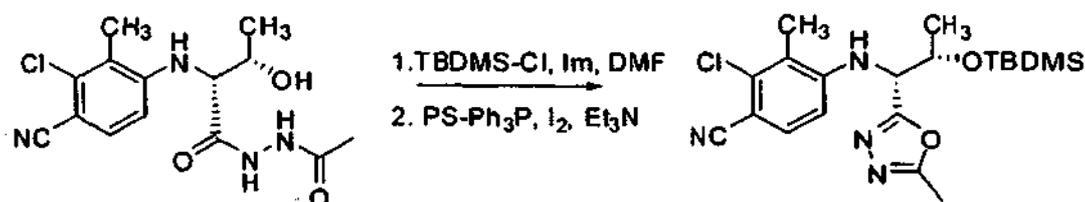
15

20

Compuesto Intermedio 43b

4-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

25



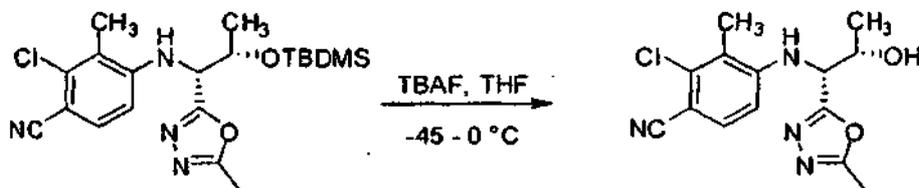
Etapa 1: TBDMS-Cl (3,20 g, 21,25 mmol) se añadió a una solución enfriada previamente (0 °C) de (2*R*,3*S*)-*N*'-acetil-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiбутано hidrazida (2,30 g, 7,08 mmol) e imidazol (2,41 g, 35,41 mmol) en DMF (47 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, tras lo cual se vertió en H₂O (300 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto. Etapa 2: En un matraz separado, I₂ (2,70 g, 10,63 mmol) y Et₃N (3,98 ml, 28,34 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de PS-Ph₃P (3,54 g, 3,0 mmol/g de carga) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0 °C. A esta solución se añadió hidrazida en bruto en CH₂Cl₂ (51 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró y las aguas madres se lavaron con Na₂S₂O₃ al 10 % (200 ml), se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (EtOAc al 30 % en hexanos) proporcionando el compuesto del título (2,9 g, 97 %): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,66-5,63 (m, 1H), 4,98 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

30

35

40

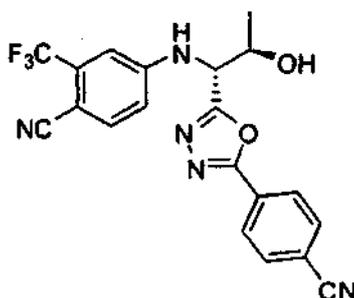
Ejemplo de Referencia 43

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

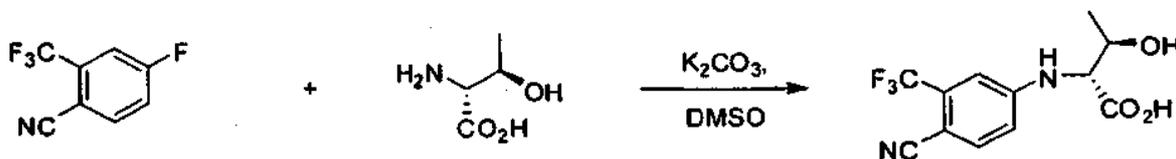
5

A una solución enfriada previamente (-45 °C) de 4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsiloxi)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (2,90 g, 6,89 mmol) en THF (28 ml) se añadió TBAF (8,27 ml, solución 1 M en THF) durante 1 minuto. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C. y se concentró a presión reducida. el residuo de color naranja resultante se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O (400 ml). La mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 300 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo/naranja, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,0 g, 95 %): pf: 181-183 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J* = 6,0, 8,8 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz).

Ejemplo 44

4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Compuesto Intermedio 44a

25 Ácido (2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-1-butanoico

A una suspensión de D-allo-treonina (4,30 g, 36,1 mmol) y se añadió K₂CO₃ (8,73 g, 63,2 mmol) en DMSO (50 ml) 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5,69 g, 30,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 39 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con H₂O (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación con ácido cítrico sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos posteriores se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (8,67 g, 100 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 4,9, 8,4 Hz, 1H), 4,29 (dc, *J* = 4,9, 6,5 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

35

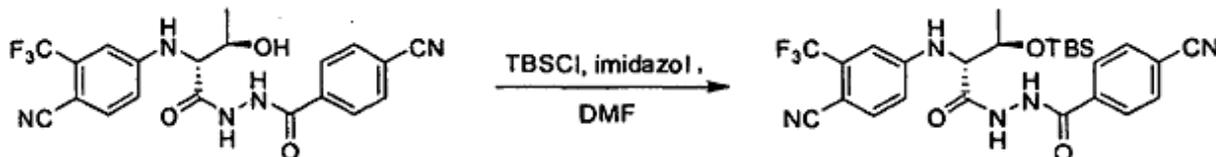
Compuesto Intermedio 44b

4-Ciano-*N*-((2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida

5

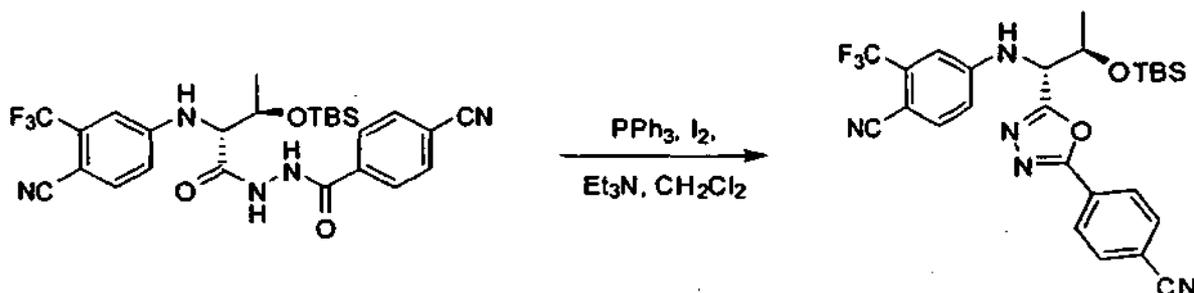
A una solución enfrida previamente (-30 °C) de ácido (2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi)butanoico (1,05 g, 3,64 mmol) y 4-cianobenzohidrazida (587 mg, 3,64 mmol) en THF anhidro (60 ml) se añadió monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (563 mg, 3,64 mmol) y *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida-HCl (1,40 g, 7,29 mmol) a -30 °C seguido de trietilamina (1,02 ml, 7,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h, a continuación se inactivó con ácido cítrico ac. al 5 % (150 ml). La solución se extrajo con EtOAc (150 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (2 x 80 ml), NaHCO₃ ac. sat. (3 x 80 ml), H₂O (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,57 g, 100 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,10 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,26-4,18 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 44c

20 *N*-((2*R*,3*R*)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida

A una solución enfrida previamente (0 °C) de 4-ciano-*N*-((2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida (1,57 g, 3,64 mmol) en DMF (100 ml) se añadió imidazol (1,98 g, 29,4 mmol) y a continuación TBSCl (2,20 g, 14,58 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 19 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó con H₂O (300 ml). La solución se extrajo con EtOAc (250 ml). El extracto orgánico se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y ácido cítrico ac. al 5 % (3 x 80 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,57 g, 79 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,06 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

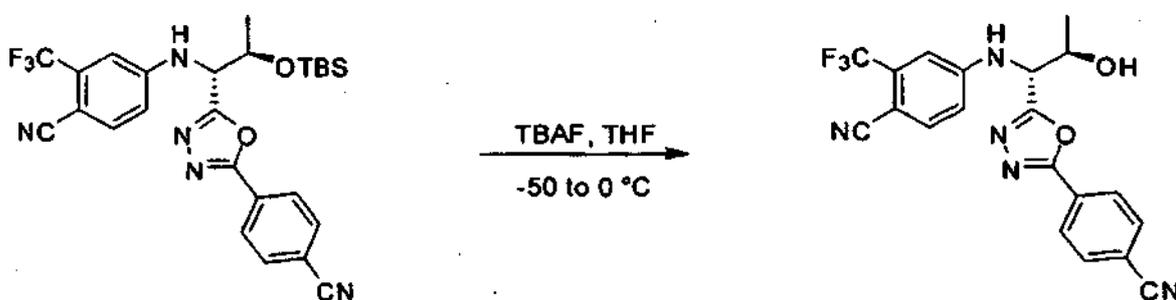
35 Compuesto Intermedio 44d

4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil-amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

40

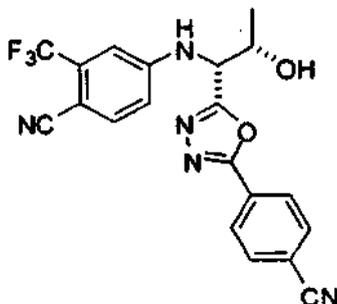
Una solución de *N*-((2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (944 mg, 1,73 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió a una mezcla enfriada previamente (0 °C) de PPh₃ (907 mg, 3,46 mmol), yodo (878 mg, 3,46 mmol) y Et₃N (0,96 ml, 6,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min y se inactivó con tiosulfato sódico sat. ac. (200 ml). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml). El extracto orgánico se lavó con tiosulfato sódico sat. ac. (150 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (790 mg, 87 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,20 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 8,03 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 7,2, 9,0 Hz, 1H), 4,55 (dc, *J* = 6,1, 7,2 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,74 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,07 (s, 3H).

Ejemplo 44

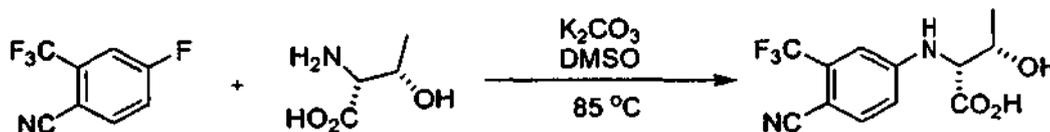
15 **4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

A una solución enfriada previamente (-55 °C) de 4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetil-sililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (790 mg, 1,50 mmol) en THF (100 ml) se añadió TBAF (1,80 ml, 1,80 mmol, solución 1 M en THF) durante 10 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 1 h, a continuación se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 30 min y se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (100 ml). La mezcla resultante se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50-80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (610 mg, 98 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,20 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,00 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 5,7, 8,8 Hz, 1H), 4,45 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 45

35 **4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

Compuesto Intermedio 45a

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoico

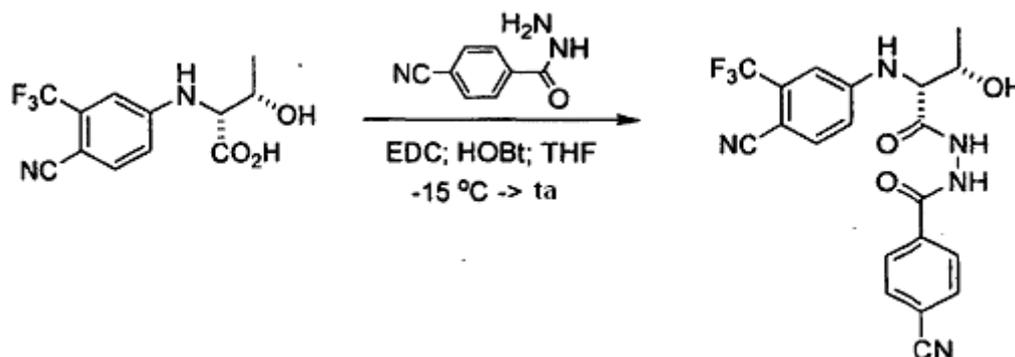
5

Se añadió K_2CO_3 (7,31 g, 52,92 mmol) a una solución de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5 g, 26,46 mmol) y ácido (2*R*,3*S*)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (3,47 g, 29,10 mol) en DMSO (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 48 h, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente tras lo cual se añadió agua (20 ml) seguido de monohidrato de ácido cítrico (2 g). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para formar un sólido de color amarillo pálido (8,91 g). A continuación, este producto en bruto se pasó a través de un tapón de sílice [hexanos-EtOAc (5:95) como eluyente] para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,2 g, 81 %) RMN 1H (500 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 7,69 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), y 1,24 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

10

15

Compuesto Intermedio 45b

4-Ciano-*N*-((2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

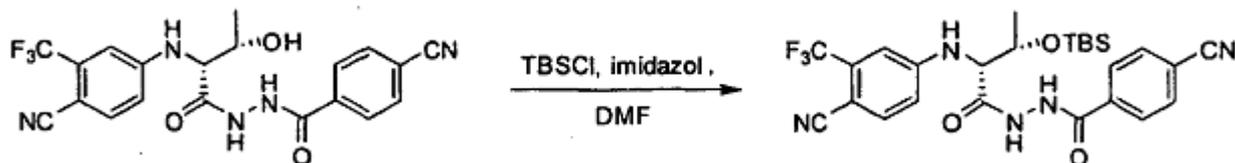
25

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanoico (8,91 g, 30,91 mmol), 4-cianobenzohidrazida (5,48 g, 34 mmol) y THF anhidro (200 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4,18 g, 30,91 mmol) a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (8,89 g, 46,37 mmol) a -15 °C seguido de trietilamina (6,46 ml, 46,37 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h, tras lo cual la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (90 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 30 ml, tras lo cual EtOAc (100 ml) se añadió seguido de agua (60 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para formar un sólido de color marrón claro (31 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:1), a continuación EtOAc al 100 % como eluyente] proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,28 g, rendimiento de un 59 %).

30

35

Compuesto Intermedio 45c

***N*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida**

5

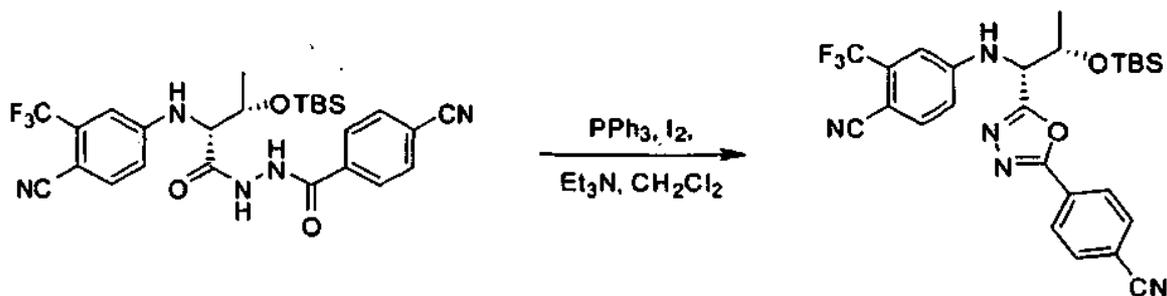
A una solución enfriada previamente (0 °C) de 4-ciano-*N*-((2*R*,3*S*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida (1,49 g, 3,45 mmol) en DMF (100 ml) se añadió imidazol (1,88 g, 27,63 mmol) y a continuación TBSCl (2,08 g, 13,82 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 18 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó con H₂O (300 ml). La solución se extrajo con EtOAc (250 ml). El extracto orgánico se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y ácido cítrico ac. al 5 % (3 x 80 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,05 g, 56 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,06 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,43 (dc, *J* = 4,5, 6,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 4,5, 8,4 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), -0,04 (s, 3H).

10

15

Compuesto Intermedio 45d

20 **4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil-amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

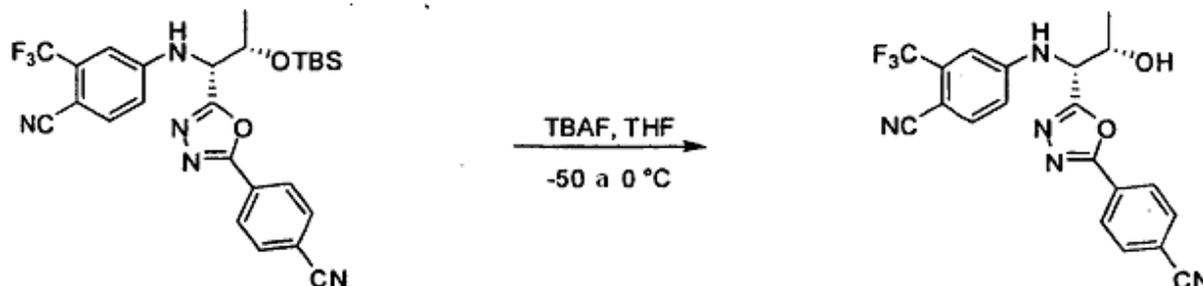


25 Una solución de *N*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetil-sililoxi)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (1,05 g, 1,92 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió a una mezcla enfriada previamente (0 °C) de PPh₃ (1,01 g, 3,85 mmol), yodo (980 mg, 3,85 mmol) y Et₃N (1,1 ml, 7,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min y se inactivó con tiosulfato sódico sat. ac. (200 ml). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml). El extracto orgánico se lavó con tiosulfato sódico sat. ac. (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color marrón claro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (900 mg, 89 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,22 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 3,3, 9,4 Hz, 1H), 4,73 (dc, *J* = 3,1, 6,1 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,78 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

30

35

Ejemplo 45

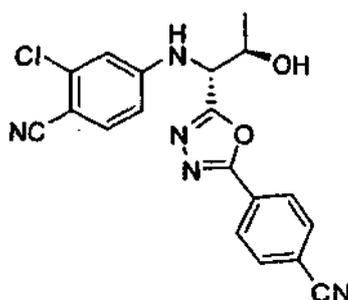
4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

5

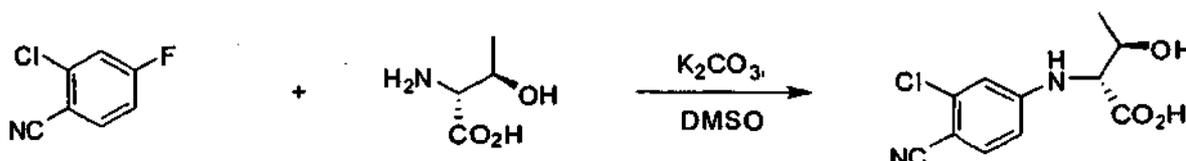
A una solución enfriada previamente (-55 °C) de 4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetil-sililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (900 mg, 1,17 mmol) en THF (120 ml) se añadió TBAF (2,05 ml, 2,05 mmol, solución 1 M en THF) durante 10 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 1 h, a continuación se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 30 min y se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (150 ml). La mezcla resultante se repartió entre H₂O (150 ml) y EtOAc (250 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (420 mg, 66 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,20 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,01 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 3,5, 8,8 Hz, 1H), 4,62 (dc, *J* = 3,5, 6,5 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 46

20

2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-benzonitrilo:

25 Compuesto Intermedio 46a

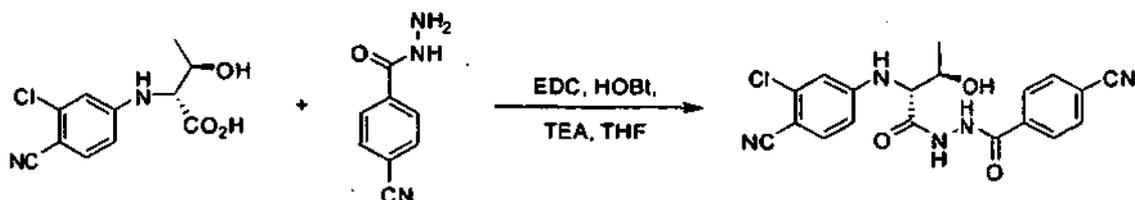
Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxiбутаноico

30

A una suspensión de D-allo-treonina (5,08 g, 42,7 mmol) y K₂CO₃ (10,32 g, 74,7 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (5,53 g, 35,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 39 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con H₂O (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación con ácido cítrico sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos posteriores se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (9,04 g, 100 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,31 (d a, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

35

Compuesto Intermedio 46b

***N*-((2*R*,3*R*)-2-(3-Cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi)butanoil)-4-cianobenzohidrazida**

5

A una solución enfriada previamente (-30 °C) de ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi)butanoico (1,06 g, 4,16 mmol) y 4-cianobenzohidrazida (671 mg, 4,16 mmol) en THF anhidro (60 ml) se añadió Monohidrato 1-hidroxi)benzotriazol (637 mg, 4,16 mmol) y *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida-HCl (1,60 g, 8,32 mmol) a -30 °C seguido de trietilamina (1,16 ml, 8,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, a continuación se inactivó con ácido cítrico ac. al 5 % (150 ml). La solución se extrajo con EtOAc (150 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (2 x 75 ml), NaHCO₃ ac. sat. (3 x 80 ml), H₂O (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,65 g, 100 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,11 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

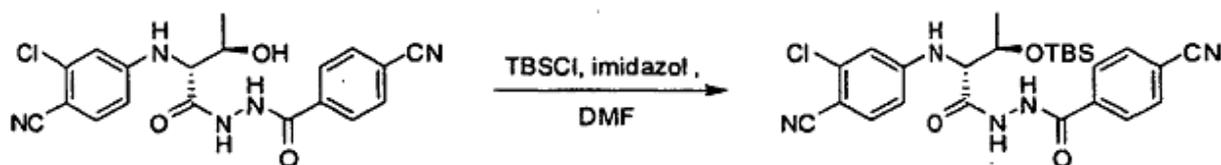
10

15

Compuesto Intermedio 46c

***N*-((2*R*,3*R*)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida**

20



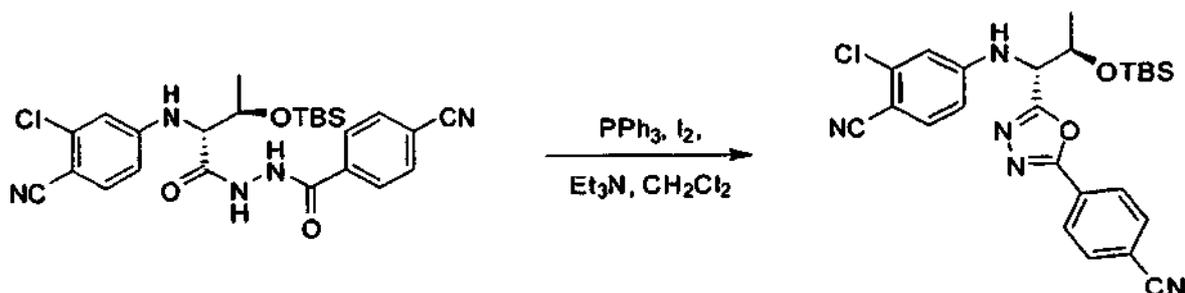
A una solución enfriada previamente (0 °C) de *N*-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (1,65 g, 4,15 mmol) en DMF (100 ml) se añadió imidazol (2,26 g, 33,4 mmol) y a continuación TBSCl (2,50 g, 16,60 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 19 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó con H₂O (300 ml). La solución se extrajo con EtOAc (250 ml). El extracto orgánico se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y ácido cítrico ac. al 5 % (3 x 80 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (2,09 g, 98 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,06 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,92 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,42 (quint, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 5,5, 7,8 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,10 (s, 3H).

25

30

Compuesto Intermedio 46d

35

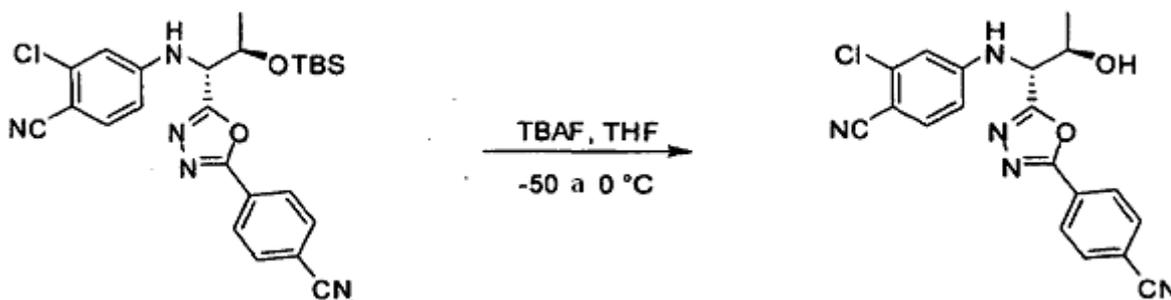
4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-clorobenzonitrilo

Una solución de *N*-((2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (1,02 g, 1,98 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió a una mezcla enfriada previamente (0 °C) de PPh₃ (1,04 g, 3,97

mmol), yodo (1,01 g, 3,97 mmol) y Et₃N (1,11 ml, 7,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 25 min y se inactivó con tiosulfato sódico sat. ac. (300 ml). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml). El extracto orgánico se lavó con tiosulfato sódico sat. ac. (2 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (984 mg, 100 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,22 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 4,52 (dc, *J* = 6,1, 7,2 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,75 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,07 (s, 3H).

Ejemplo 46

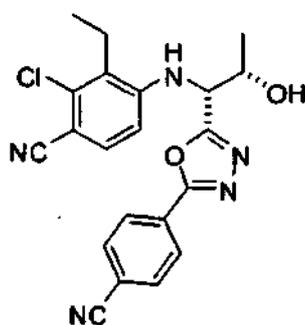
2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-benzocnitrilo



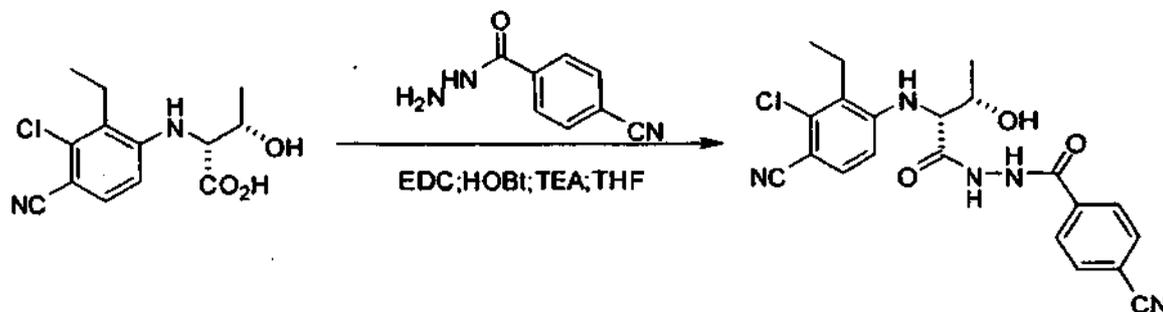
A una solución enfriada previamente (-55 °C) de 4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-clorobenzocnitrilo (860 mg, 1,74 mmol) en THF (100 ml) se añadió TBAF (2,09 ml, 2,09 mmol, solución 1 M en THF) durante 10 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 1 h, a continuación se agitó a 0 °C durante un periodo adicional de 30 min y se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (100 ml). La mezcla resultante se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (660 mg, 100 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,20 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,00 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 5,7, 8,8 Hz, 1H), 4,42 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 47

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-etilbenzocnitrilo



Compuesto Intermedio 47a

***N'*-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida**

5

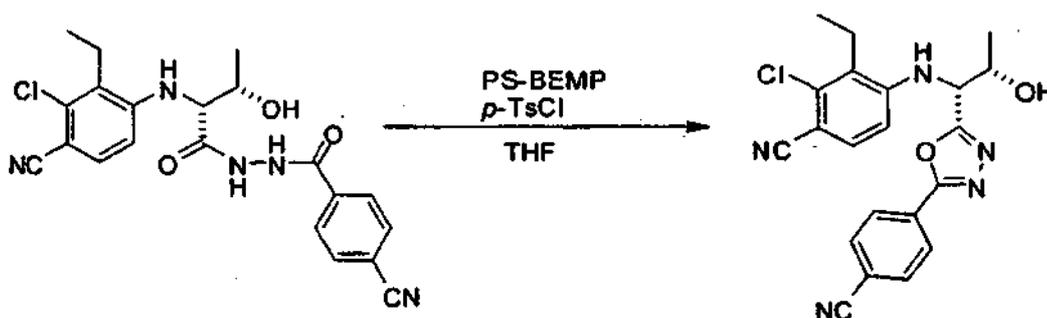
Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (700 mg, 2,48 mmol), 4-cianobenzohidrazida (439 mg, 2,73 mmol) y THF anhidro (20 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (335 mg, 2,48 mmol) a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (589 mg, 3,07 mmol) a -15 °C seguido de trietilamina (0,43 ml, 3,07 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo -15 °C y se agitó durante 1 h, tras lo cual la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (30 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 10 ml, tras lo cual EtOAc (200 ml) se añadió seguido de la extracción con ácido cítrico al 5 % (3 x 100 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para formar un sólido de color amarillo claro (920 mg, rendimiento de un 87 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,80 (s a, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1 H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 3,7 Hz, 6,7 Hz, 1H), 2,94-2,79 (m, 2H) 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) y 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

10

15

20

Ejemplo 47

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-etilbenzonitrilo

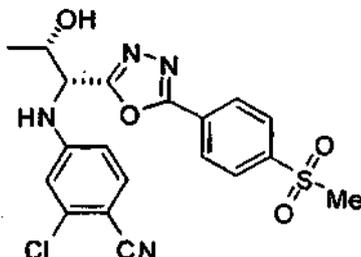
25

A una solución de *N'*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida (310 mg, 0,73 mmol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietil-amino-1,3-dimetil perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (1,0 g) seguido de *p*-TSCl (167 mg, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró consunción y el residuo se lavó con acetona (200 ml) seguido de MeOH (200 ml). El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (2:1)]. La cuarta fracción era el 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-etilbenzonitrilo deseado (45 mg, 15 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 3,3 Hz, 8,3 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) y 1,2 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

30

35

Ejemplo 48

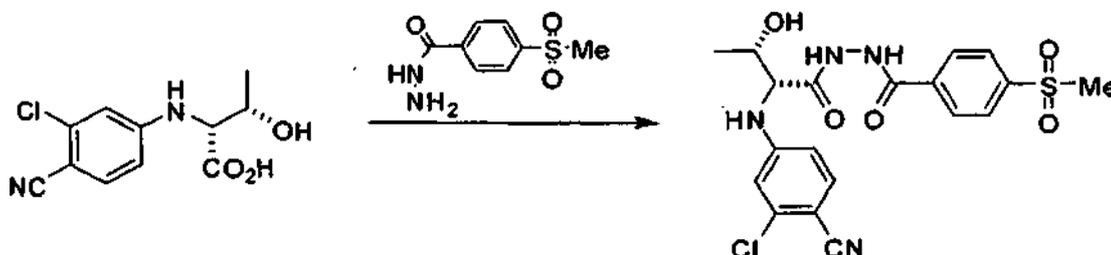
2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 48a

***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida**

10

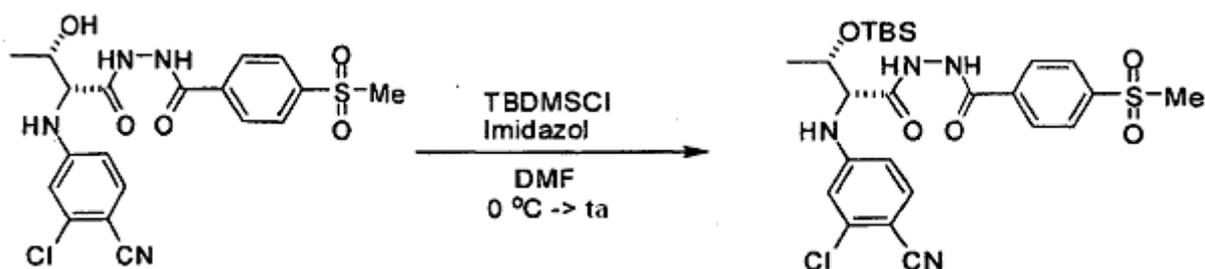


Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoico (3,33 g, 13,07 mmol), 4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (3,08 g, 14,38 mmol) y THF anhidro (200 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (1,77 g, 13,07 mmol) a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (3,76 g, 19,61 mmol) a -15 °C seguido de trietilamina (2,73 ml, 19,61 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h tras lo cual, la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 17 h, la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (50 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 20 ml, tras lo cual se añadió EtOAc (100 ml) seguido de agua (50 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para formar un sólido de color marrón claro (5,82 g). Este producto en bruto se cromatografió [EtOAc al 100 % como eluyente] para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (5 g). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

15

20

25 Compuesto Intermedio 48b

***N*-((2*R*,3*S*)-3-(*tert*-Butildimetilsiloxi)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)butanoil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida**

30

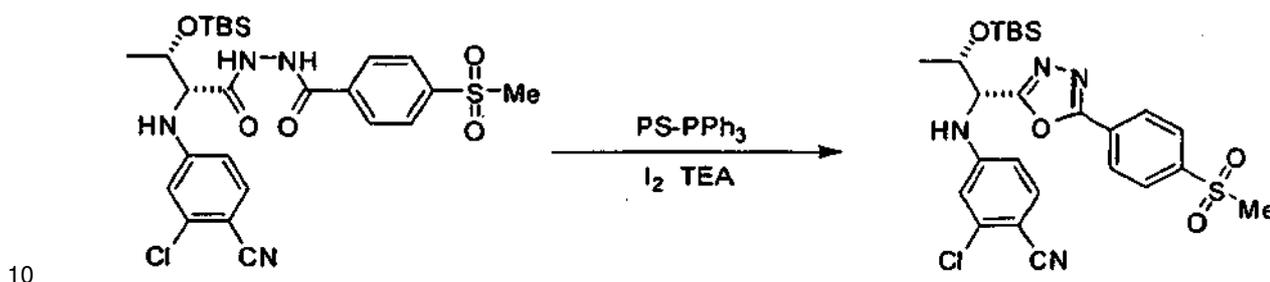
Imidazol (3,77 g, 55,44 mol) y TBDMS-Cl (5,01 g, 33,24 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución enfriada previamente (0 °C) de *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (5 g, 11,08 mmol) en DMF (350 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h, tras lo cual la solución se vertió en H₂O (90 ml). El precipitado de color blanco se filtró, se lavó con H₂O (30 ml) y se recogió en CH₂Cl₂ (170 ml). Esta fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, 69

35

%). RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 9,8 (s a, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 8,04 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1 H), 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6,22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,43-4,338 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 0,86 (s, 9H), 0,11 (s, 3H) y 0,05 (s, 3H).

5 Compuesto Intermedio 48c

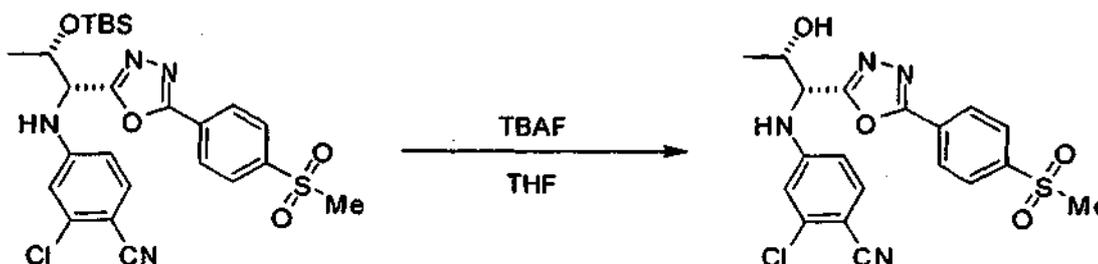
4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-clorobenzonitrilo



15 Trifenilfosfina soportada sobre polímero (2,08 g, 6,24 mmol) se diluyó en 200 ml de DCM seguido de la adición de I_2 (1,58 g, 6,24 mmol) y TEA (2,31 ml, 16,64 mmol) a 0 °C. Se añadió *N*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)butanoil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (2,35 g, 4,16 mmol) en 200 ml de DCM a la mezcla de solución enfriada previamente del sistema $\text{PPh}_3/\text{I}_2/\text{TEA}$ y se agitó. Se dejó que la temperatura se elevará a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 min. La reacción se interrumpió con 55 ml de tiosulfato sódico saturado y la mezcla bifásica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2) [EtOAc-hexanos (1:2), a continuación (1:1) como eluyente] para proporcionar el compuesto del título (2,16 g, 95 %). El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 48

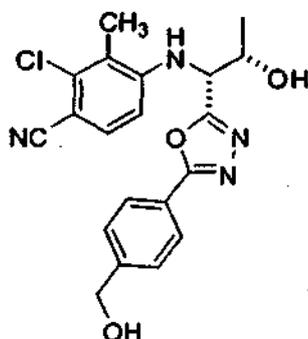
25 **2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo**



30 A una solución enfriada previamente (-50 °C) de 4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-clorobenzonitrilo (2,55 g, 4,66 mmol) en THF (600 ml) se añadió TBAF (4,66 ml, 4,66 mmol, solución 1 M en THF) gota a gota durante 10 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H_2O (80 ml). La mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 70 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 60 % en hexanos y a continuación EtOAc al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. El sólido resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (45 ml) y se añadieron hexanos (90 ml). después de la concentración de la suspensión, se produjo un sólido de color blanco (0,5 g, 24 %). RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,17 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,63-5,53 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), y 1,39 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

40

Ejemplo 49

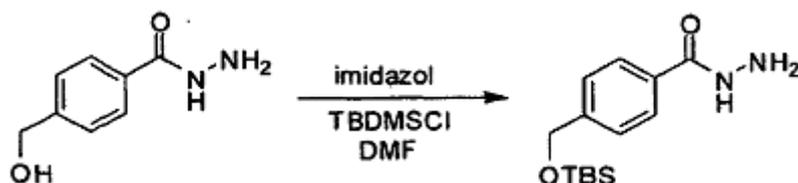
2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 49a

4-((*tert*-Butildimetilsililoxi)metil)benzohidrazida

10



Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 4-(hidroximetil)benzohidrazida (CAS 58855-42-8, 1 g, 6,02 mmol) y DMF (60 ml). A continuación, se añadieron a la mezcla imidazol (2,05 g, 30,1 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetil sililo (2,72 g, 18,06 mmol), que se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación se añadió a la mezcla una solución ac. sat. De NH_4Cl (40 ml) seguido de EtOAc (80 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (4 x 60 ml) y salmuera (60 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para formar un sólido de color blanquecino (3,1 g). La purificación mediante el paso a través de un tapón de sílice (3 cm) [EtOAc-hexanos (1:1) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,13 g, rendimiento de un 67 %). RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) δ 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 0,82 (s, 9H), y 0,01 (s, 6H).

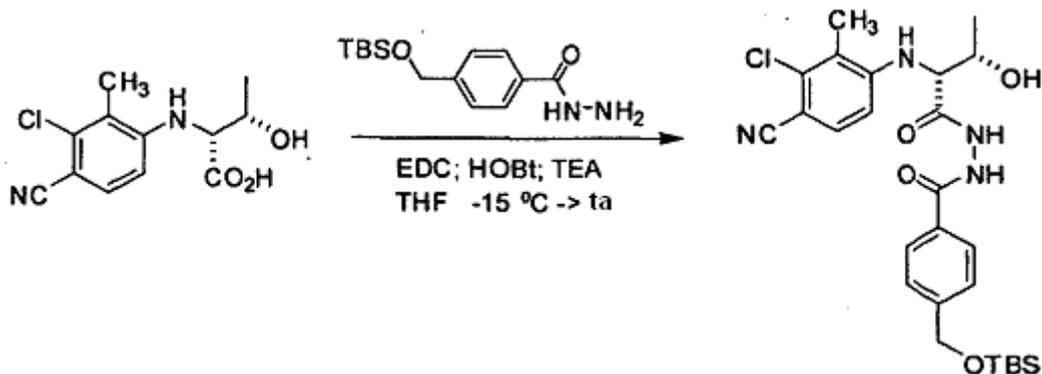
15

20

Compuesto Intermedio 49b

4-((*tert*-Butildimetilsililoxi)metil)-*N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida

25



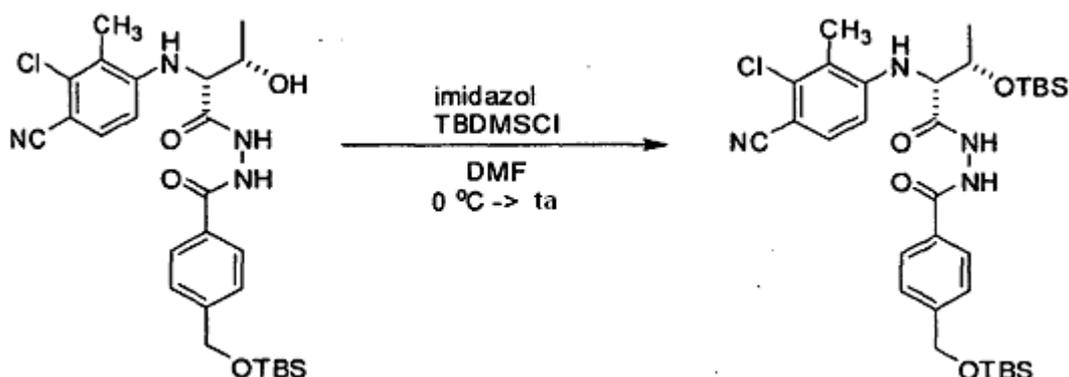
30

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi)butanoico (3 g, 11,16 mmol), 4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)benzohidrazida (3,44 g, 12,28 mmol) y THF anhidro (250 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,51 g, 11,16 mmol) a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (3,21 g, 16,74 mmol) a -15 °C seguido de trietilamina (2,33 ml, 16,74 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h tras lo cual,

la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 19 h, la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (70 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 20 ml, tras lo cual se añadió EtOAc (100 ml) seguido de agua (50 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para formar un sólido de color marrón claro (5,82 g). Este producto en bruto no se cromatógrafió. RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,82 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,75 (s, 3H), 4,31-4,22 (m, 1 H), 3,99-3,97 (m, 1H), 2,24 (s, 3 H), 0,82 (s, 9H) y 0,01 (s, 6H).

Compuesto Intermedio 49c

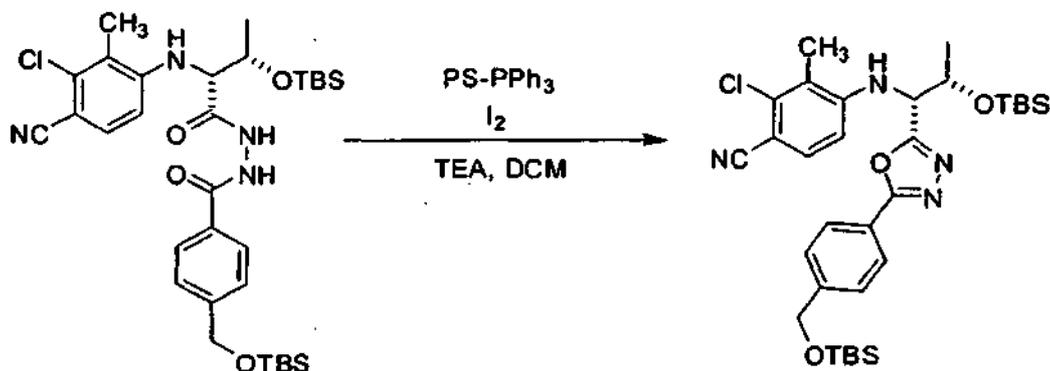
***N*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)benzohidrazida**



Imidazol (3,99 g, 58,55 mol) y TBDMS-Cl (5,29 g, 35 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución enfriada previamente (0 °C) de 4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-*N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxibutanoil)benzohidrazida (6,22 g, 11,71 mmol) en DMF (300 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h, tras lo cual la solución se vertió en H₂O (120 ml). El precipitado de color blanco se filtró, se lavó con H₂O (30 ml) y se recogió en CH₂Cl₂ (200 ml). Esta fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (10,2 g). Este producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Compuesto Intermedio 49d

4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

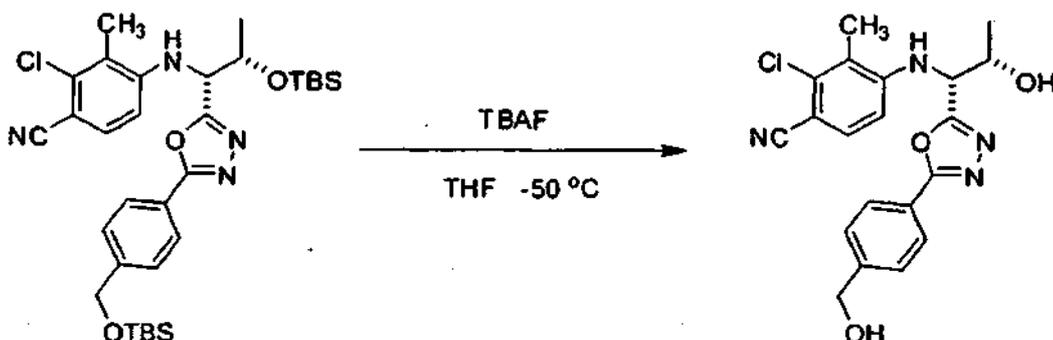


Trifenilfosfina soportada sobre polímero (6,22 g, 23,7 mmol) se diluyó en 200 ml de DCM seguido de la adición de I₂ (6,02 g, 23,7 mmol) y TEA (8,81 ml, 63,2 mmol) a 0 °C. *N*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)benzohidrazida (10,2 g, 15,8 mmol) en 200 ml de DCM se añadió a la mezcla de solución enfriada previamente del sistema PPh₃/I₂/TEA y se agitó. Se dejó que la temperatura se elevará a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 min. La reacción se interrumpió con 50 ml de tiosulfato sódico saturado y la mezcla bifásica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) [EtOAc-hexanos (1:2), a continuación EtOAc al 100

% como eluyente] para proporcionar el compuesto del título (4,35 g, 44 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona *d*₆, δ en ppm): 8,16 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5,41 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2H), 4,97-4,88 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,63 (d, *J* = 6 Hz, 3 H), 1,11 (s, 9 H), 1,06 (s, 9 H), 0,30 (s, 3 H), 0,28 (s, 3 H).

5 Ejemplo 49

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

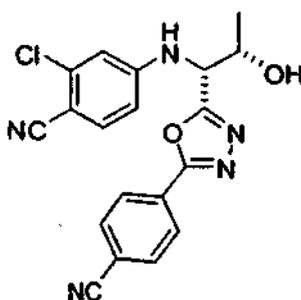


10

A una solución enfriada previamente (-50 °C) de 4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(terc-butildimetilsililoxi)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (4,35 g, 6,93 mmol) en THF (600 ml) se añadió TBAF (13,87 ml, 13,87 mmol, solución 1 M en THF) gota a gota durante 10 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O (80 ml). La mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 70 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 65 % en hexanos a continuación EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. El sólido resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se añadieron hexanos (70 ml). Después de la concentración de la suspensión, se produjo un sólido de color blanco (2,4 g, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5,69 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,74-4,71 (m, 2H), 2,40 (s, 3 H) y 1,40 (d, *J* = 7 Hz, 3H).

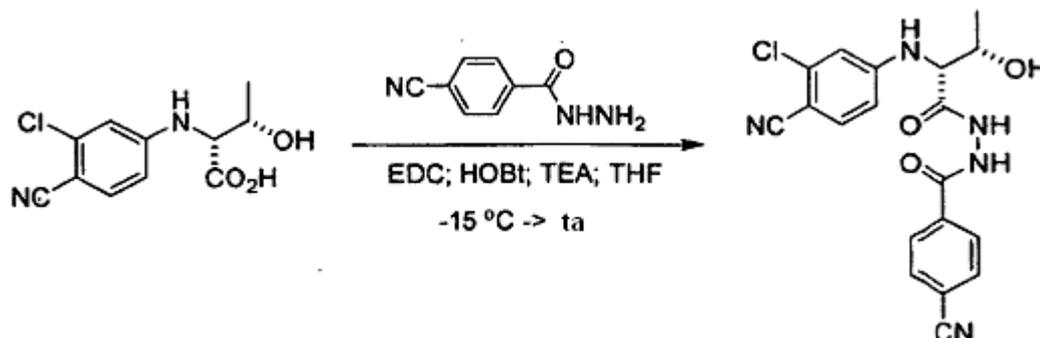
25 Ejemplo 50

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi)propilamino)benzonitrilo



30

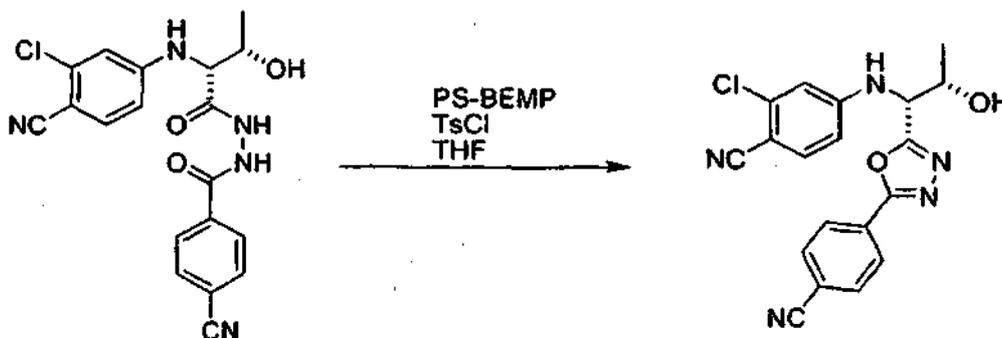
Compuesto Intermedio 50a

***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida**

5 Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoico (6,3 g, 24,74 mmol), 4-cianobenzohidrazida (4,38 g, 27,21 mmol) y THF anhidro (200 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,34 g, 24,74 mmol) a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (7,11 g, 37,11 mmol) a -15 °C seguido de Et₃N (5,17 ml, 37,11 mmol). La
10 mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 hora tras lo cual la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 17,5 h, la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (100 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 30 ml, tras lo cual EtOAc (100 ml) se añadió seguido de agua (60 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para formar un sólido de color marrón claro (9,34 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:1), a
15 continuación EtOAc al 100 % como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,4 g, rendimiento de un 69 %) para usar directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 50

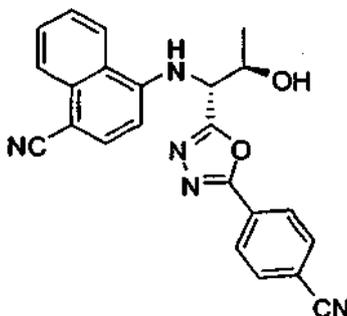
20

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)benzonitrilo

25 A una solución de *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida (2 g, 5,03 mmol) en THF anhidro (300 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (6,86 g) seguido de p-TsCl (959 mg, 5,03 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetona (200 ml) seguido de MeOH (200 ml). A continuación, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-Hexanos (3:2)] para dar dos fracciones. El segundo material eluido era el 2-cloro-3-etil-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo deseado (231 mg, 12 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,2 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

35

Ejemplo 51

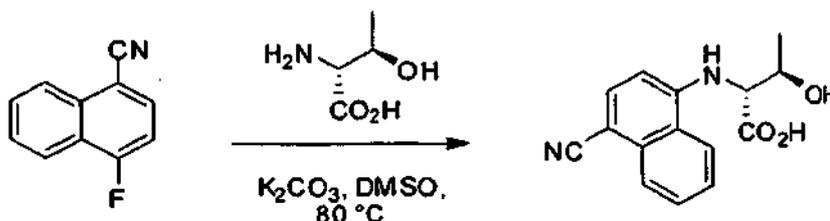
4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-1-naftonitrilo

5

Compuesto Intermedio 51 a

Ácido (2*R*,3*R*)-2-(4-cianonaftalen-1-ilamino)-3-hidroxiбутаноico

10



A una suspensión de D-alo-treonina (2,09 g, 17,53 mmol) y K_2CO_3 (4,04 g, 29,21 mmol) en DMSO (40 ml) se añadió 4-fluoro-1-naftonitrilo (CAS 13916-99-9, 2,50 g, 14,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 89 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con H_2O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación con ácido cítrico sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos posteriores se combinaron, se lavaron con H_2O (3 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (3,0 g, 76 %): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) 8,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

15

20

Compuesto Intermedio 51b

4-Ciano-*N*-((2*R*,3*R*)-2-(4-cianonaftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

25



A una solución enfriada previamente (-45 °C) de ácido (2*R*,3*R*)-2-(4-cianonaftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,50 g, 5,55 mmol) y 4-cianobenzohidrazida (894 mg, 5,55 mmol) en THF anhidro (80 ml) se añadió monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (850 mg, 5,55 mmol) y *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida-HCl (2,13 g, 11,1 mmol) a -45 °C seguido de trietilamina (1,55 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h, a continuación se inactivó con ácido cítrico ac. al 5 % (300 ml). La solución se extrajo con EtOAc (300 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (2 x 150 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (3 x 150 ml), H_2O (2 x 150 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (2,12 g, 92 %): RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) 10,84 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,04-7,93 (m, 4H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J =$

30

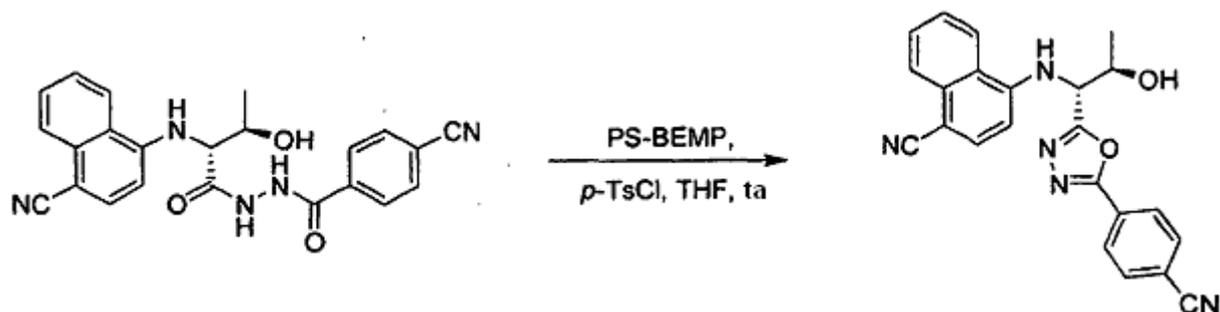
35

7,2 Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,32-3,97 (m, 3H), 1,32 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 51

5

4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-1-naftonitrilo

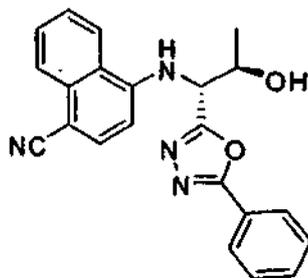


10 A una solución de 4-ciano-*N*-((2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-naftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (900 mg, 2,18 mmol) en THF anhidro (90 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetil perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (2,97 g, 6,53 mmol) seguido de *p*-TSCl (498 mg, 2,60 mmol) y la mezcla se agitó durante 75 minutos. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetona (3 x 100 ml) seguido de MeOH (3 x 150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (25 mg, 3 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,71 (dcd, $J = 3,7, 6,5, 9,9$ Hz, 1H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 52

4-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-1-naftonitrilo

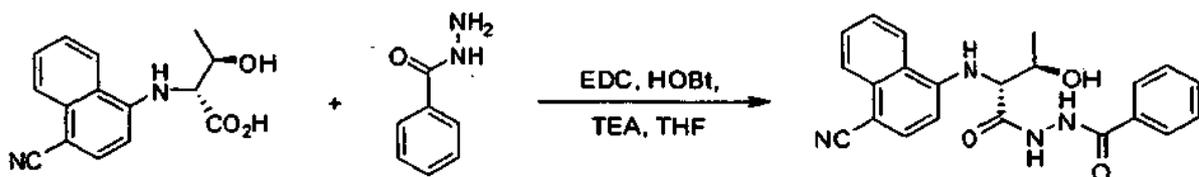


25

Compuesto Intermedio 52a

***N*-((2*R*,3*R*)-2-(4-Ciano-naftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida**

30



35

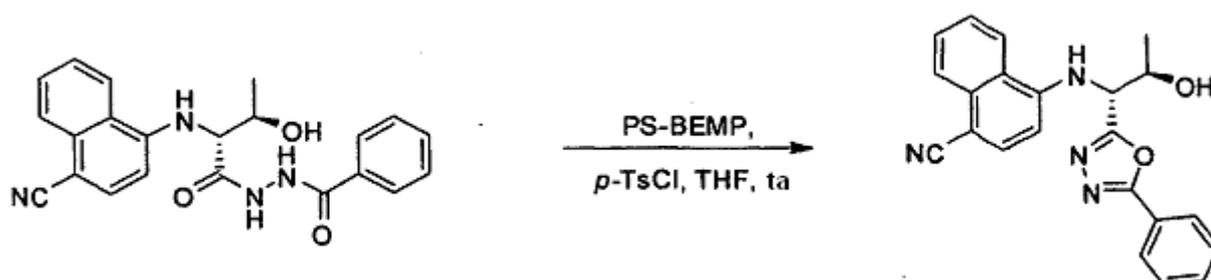
A una solución enfriada previamente (-45 °C) de ácido (2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-naftalen-1-ilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,50 g, 5,55 mmol) y benzohidrazida (756 mg, 5,55 mmol) en THF anhidro (80 ml) se añadió monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (850 mg, 5,55 mmol) y *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida-HCl (2,13 g, 11,1 mmol) a -45 °C seguido de trietilamina (1,55 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h, a continuación se inactivó con ácido cítrico ac. al 5 % (300 ml). La solución se extrajo con EtOAc (300 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (2 x 150 ml), NaHCO₃ ac. sat. (3 x 150 ml), H₂O (2 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma

de un sólido de color blanquecino (1,80 g, 83 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 10,58 (s a, 1H), 10,34 (s a, 1H), 8,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

5

Ejemplo 52

4-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-1-naftonitrilo



10

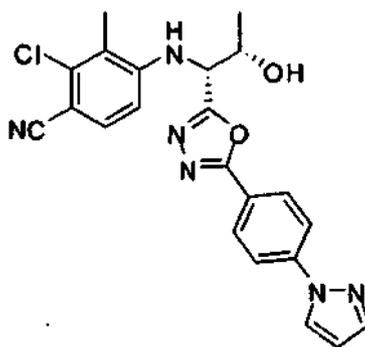
A una solución de *N*-((2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-1-naftilamino)-3-hidroxi-1-propilamino)-3-benzohidrazida (846 mg, 2,18 mmol) en THF anhidro (90 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetil perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (2,97 g, 6,53 mmol) seguido de *p*-TSCl (498 mg, 2,60 mmol) y la mezcla se agitó durante 75 min. La mezcla se filtró con succión y el residuo se lavó con acetona (3 x 100 ml) seguido de MeOH (3 x 150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 25-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,1 mg, 0,3 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

15

20

Ejemplo 53

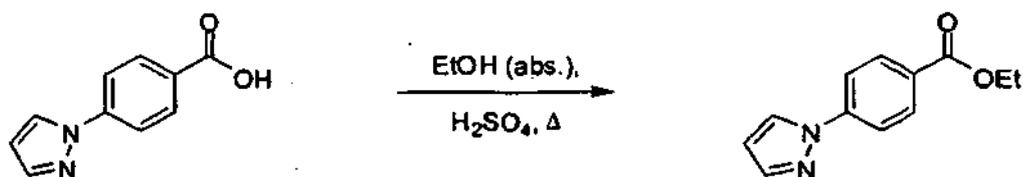
25 4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo



Compuesto Intermedio 53a

30

4-(1*H*-Pirazol-1-il)benzoato de etilo



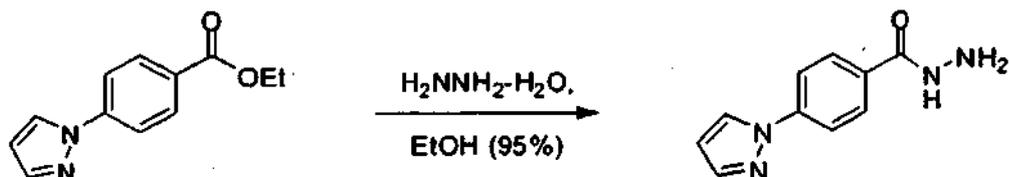
35

A una solución de ácido 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzoico (CAS 160209-00-0, 678 mg, 3,60 mmol) en EtOH absoluto (10 ml) se añadió ácido sulfúrico (0,1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó

durante 71 h, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre NaHCO_3 ac. sat. (60 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (711 mg, 91 %): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 8,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,78-7,75 (m, 1H), 6,51 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,39 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 53b

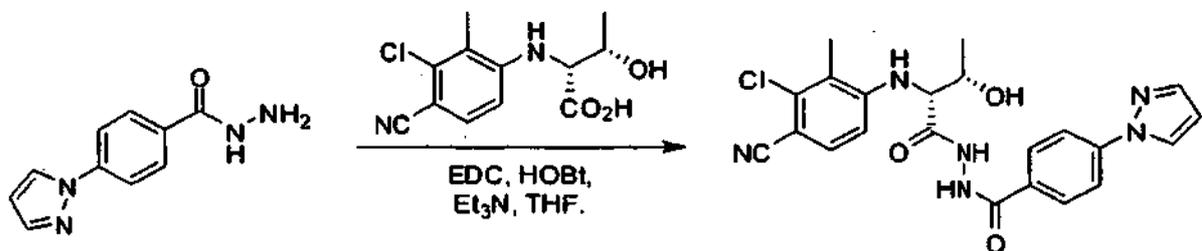
10 **4-(1H-Pirazol-1-il)benzohidrazida**



A una solución de 4-(1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo (711 mg, 3,29 mmol) en EtOH absoluto (50 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (1,6 ml, 32,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 6 d, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en H_2O (30 ml), se filtró, se lavó con H_2O (2 x 20 ml) y EtOH (2 x 20 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 15 %): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 9,84 (s, 1H), 8,62-8,59 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 4H), 7,81-7,78 (m, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 4,51 (d a, $J = 3,3$ Hz, 2H).

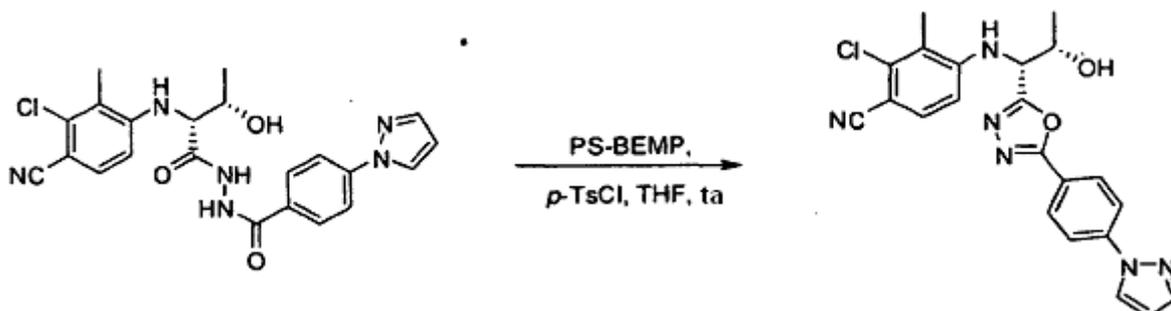
Compuesto Intermedio 53c

N-((2R,3S)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-(1H-pirazol-1-il)benzohidrazida



A una solución enfriada previamente (-45 °C) de ácido (2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (134 mg, 0,50 mmol) y 4-(1H-pirazol-1-il)benzohidrazida (101 mg, 0,50 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (77 mg, 0,50 mmol) y N-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida-HCl (192 mg, 1,00 mmol) a -45 °C seguido de trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h, a continuación se inactivó con ácido cítrico ac. al 5 % (30 ml). La solución se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (2 x 20 ml), NaHCO_3 ac. sat. (3 x 20 ml), H_2O (2 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (164 mg, 73 %): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 8,85 (s a, 1H), 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,37 (dd, $J = 3,7, 8,2$ Hz, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 6,45 (dd, $J = 5,7, 8,6$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 53

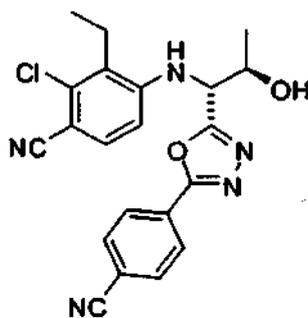
4-((1*R*,2*S*)-(5-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

5

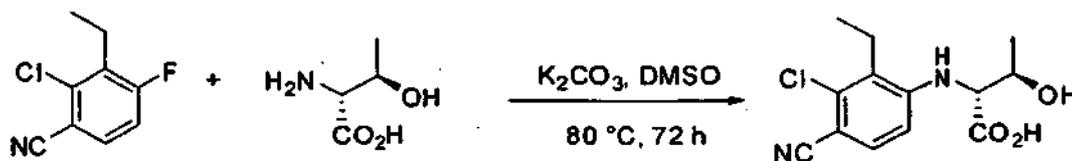
A una solución de *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropilamino)-4-(1*H*-pirazol-1-il)benzohidrazida (164 mg, 0,36 mmol) en THF anhidro (12 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetil perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (495 mg, 1,09 mmol) seguido de *p*-TSCl (83 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó durante 70 min. La mezcla se filtró con succión y el residuo se lavó con acetona (2 x 50 ml) seguido de MeOH (2 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 25-50 % en hexanos) para proporcionar 4-((1*R*,2*S*)-(5-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (24 mg, 15 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,11 (dm, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,06 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 1,8,2,5 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 3,5, 8,6 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 54

20

2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-etilbenzonitrilo

25 Compuesto Intermedio 54a

Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxibutanoico

30

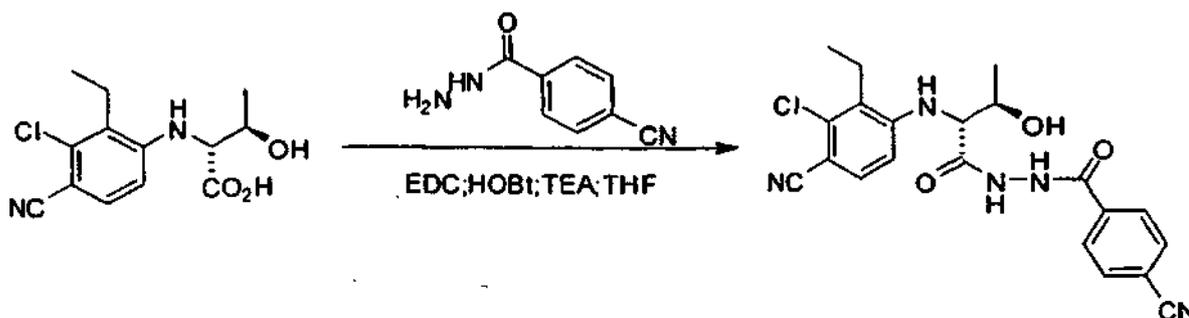
Se añadió K_2CO_3 (3,15 g, 22,8 mmol) a una solución de 2-cloro-3-etil-4-fluorobenzonitrilo (2,1 g, 11,4 mmol) y *D*-alotreonina (2,04 g, 17,1 mmol) en DMSO (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 72 h y a continuación se permitió que enfriara a temperatura ambiente. Se añadió H_2O (200 ml) y la solución de color marrón se extrajo con MTBE (200 ml). La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se añadió monohidrato de ácido cítrico sólido en porciones de 200 mg hasta que se detuvo la evolución del gas. A continuación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secó

35

con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,44 g, 32 %): RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,46 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,27 (dd, $J = 5,9$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 1,33 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

5 Compuesto Intermedio 54b

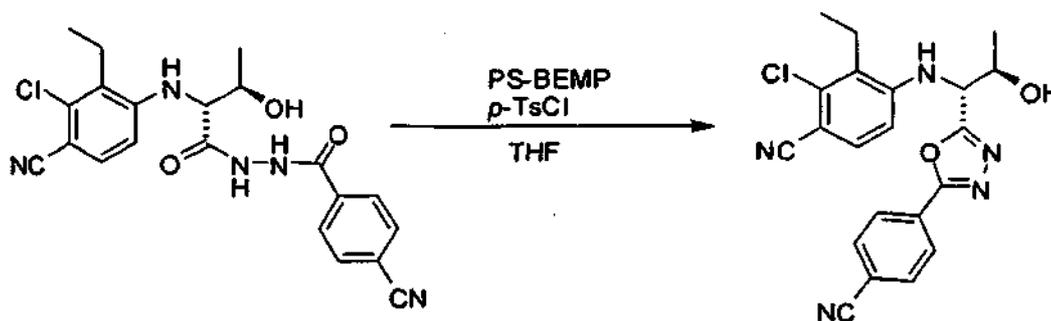
***N*-((2*R*,3*R*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida**



10 Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (700 mg, 2,48 mmol), 4-cianobenzohidrazida (439 mg, 2,73 mmol) y THF anhidro (20 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (335 mg, 2,48 mmol) a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (589 mg, 3,07 mmol) a -15 °C seguido de trietilamina (0,43 ml, 3,07 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h tras lo cual, la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (30 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 10 ml, tras lo cual se añadió EtOAc (40 ml) seguido de agua (30 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para formar un sólido de color marrón claro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (4:1) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (890 mg, 62 %). RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 9,67 (s a, 2H), 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 4,18 (dd, $J = 1,7$ Hz, 7,4 Hz, 1H), 2,94-2,77 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

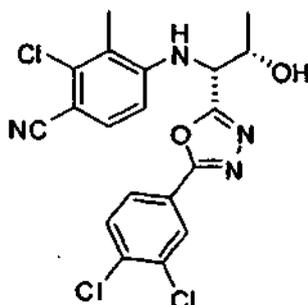
25 Ejemplo 54

2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-etilbenzonitrilo



30 A una solución de *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-etilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida (310 mg, 0,73 mmol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietil-amino-1,3-dimetil perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (1,0 g) seguido de p-TsCl (167 mg, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetona (200 ml) seguido de MeOH (200 ml). A continuación, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-Hexanos (1:12)] para dar dos fracciones. El segundo material eluido era el producto deseado (50 mg, 17 %): RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6 , δ en ppm) 8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 4,5$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 55

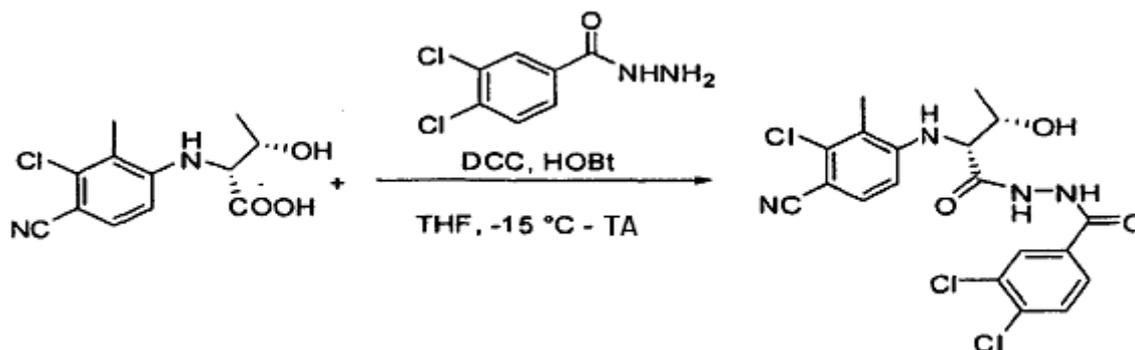
2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 55a

3,4-Dicloro-*N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxibutanoil)benzohidrazida

10



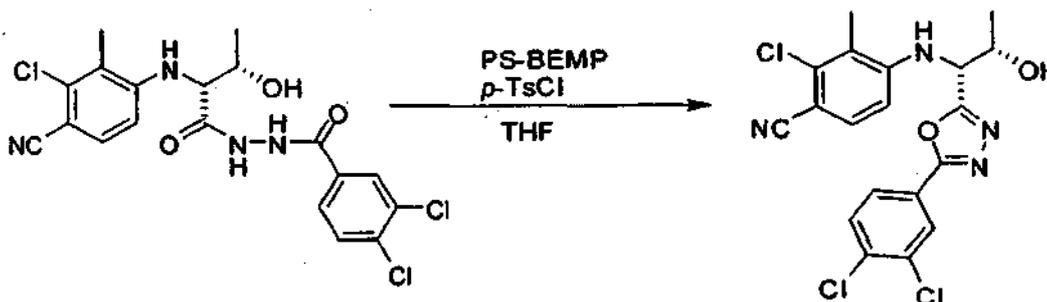
Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxibutanoico (1,0 g, 3,7 mmol), 3,4-diclorobenzohidrazida (CAS 28036-91-1, 763 mg, 3,7 mmol) y THF anhidro (100 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (502,8 mg, 3,7 mmol) a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (1,4 g, 7,4 mmol) y trietilamina (1,03 ml, 7,4 mmol) a -15 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h tras lo cual la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (50 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 10 ml, tras lo cual se añadió acetato de etilo (200 ml) seguido de agua (100 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para formar un sólido de color marrón claro. RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,2 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 6:8 Hz, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

15

20

25

Ejemplo 55

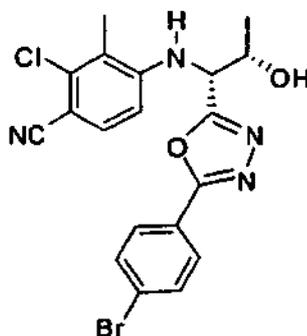
2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo

30

A una solución de 3,4-dicloro-*N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil-amino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (1,35 g, 2,9 mmol) en THF anhidro (100 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetil perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (4,0 g) seguido de *p*-TSCl (621 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró con succión y el residuo se lavó con acetona (50 ml) seguido de MeOH (50 ml). A continuación, el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-Hexanos (1:12)] para dar el producto deseado (324 mg, 25 %). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,75 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 2,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

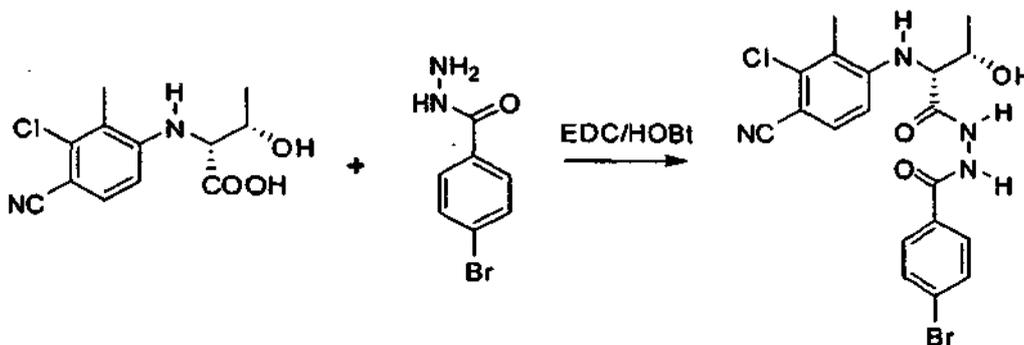
Ejemplo 56

4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Bromofenil)1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo



Compuesto Intermedio 56a

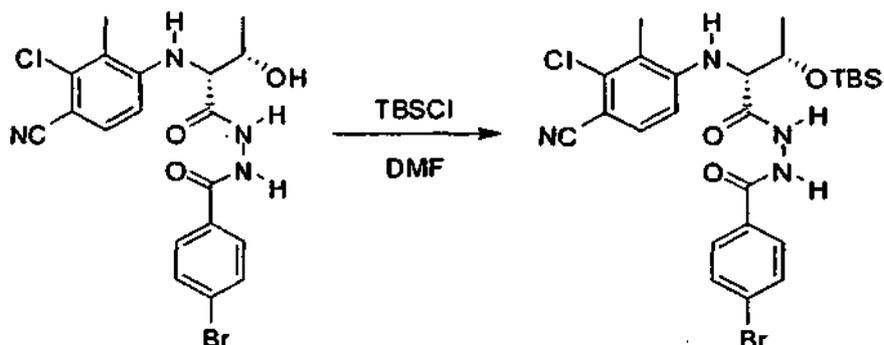
4-Bromo-*N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida



Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (5,0 g, 18,6 mmol), 4-bromobenzohidrazida (CAS 5933-32-4, 4,0 g, 18,6 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,52 g, 18,6 mmol) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadió THF anhidro (120 ml) y la mezcla se enfrió a -20 °C. Se añadió *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (5,35 g, 27,9 mmol), seguido de Et₃N (3,9 ml, 28,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc, que se lavó con NaOH acuoso al 5 %, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los extractos se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida y se lavó con EtOAc al 80 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (6,6 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* = 3,3, 7,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 56b

4-Bromo-*N*-((2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)benzohidrazida



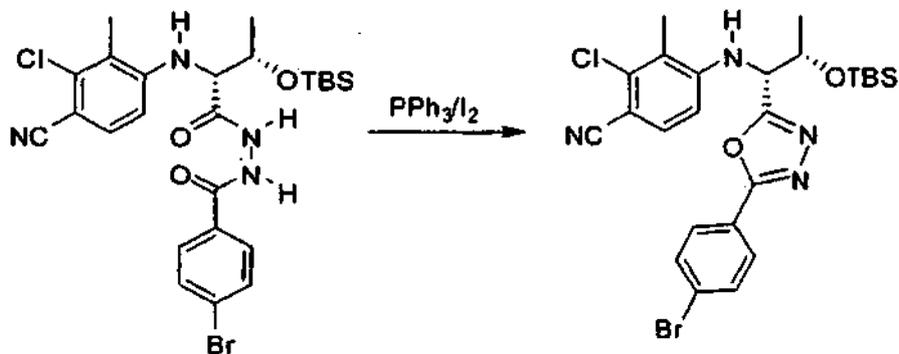
5

A una solución de 4-bromo-*N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida (4,0 g, 8,6 mmol) en DMF (60 ml) se añadieron imidazol (2,3 g, 33,8 mmol) y TBSCl (2,6 g, 17,2 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó un residuo, que se purificó en columna sobre SiO₂ para dar el compuesto del título (4,68 g, 94 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

15 Compuesto Intermedio 56c

4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo



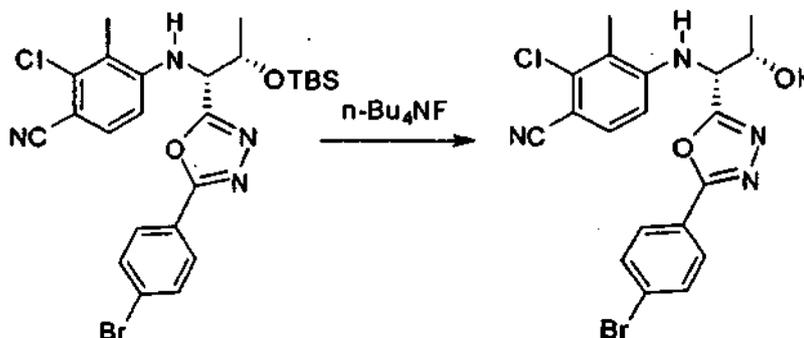
20

A una solución de trifetilfosfina (4,23 g, 16,1 mmol) en DCM (200 ml) se añadió I₂ (4,1 g, 16,2 mmol) a 0 °C. Después de que el I₂ se disolviera completamente, se añadió Et₃N (4,5 ml, 32,3 mmol), seguido de una solución de 4-bromo-*N*-((2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-benzohidrazida (4,68 g, 8,1 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 15 min. La reacción se interrumpió con tiosulfato sódico saturado (50 ml) y se diluyó con DCM (400 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (4,03 g, 89 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

25

30

Ejemplo 56

4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

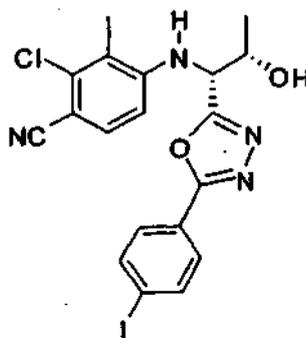
5

A una solución de 4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (1,63 g, 2,9 mmol) en THF (60 ml) se añadió TBAF (3,2 ml, 3,2 mmol, solución 1 M en THF) a -50 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C gradualmente (aproximadamente 1 h), a continuación se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La concentración proporcionó un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título 4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (1,10 g, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

10

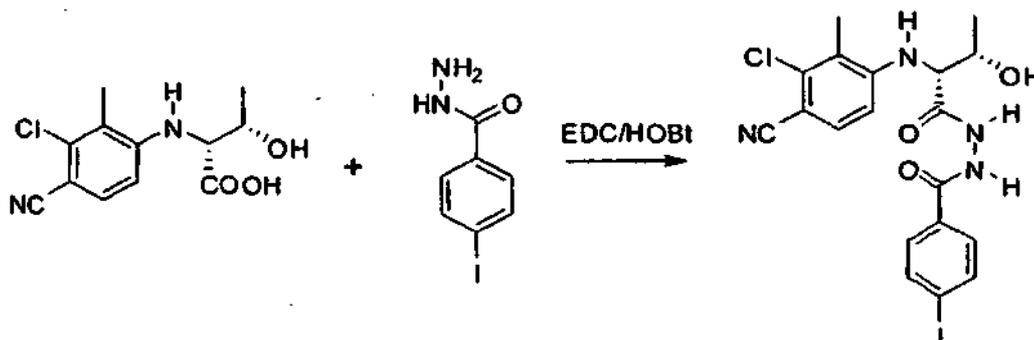
15

Ejemplo 57

20 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

Compuesto Intermedio 57a

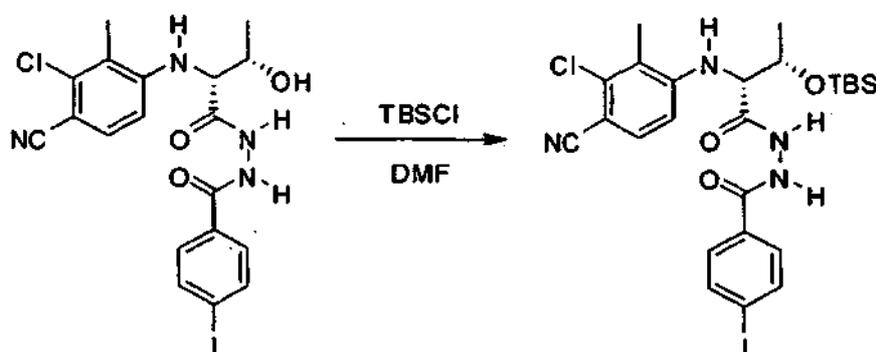
25

N-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiobutanoil)-4-yodobenzohidrazida

Ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (5,0 g, 18,6 mmol), 4-yodobenzohidrazida (CAS 39115-95-2, 4,88 g, 18,6 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,85 g, 18,6 mmol) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadió THF anhidro (120 ml) y la mezcla se enfrió a -20 °C. Se añadió *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida HCl (5,35 g, 27,9 mmol), seguido de Et₃N (3,9 ml, 28,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y la temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc, que se lavó con NaOH acuoso al 5 %, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los extractos se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 80 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, 77 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Compuesto Intermedio 57b

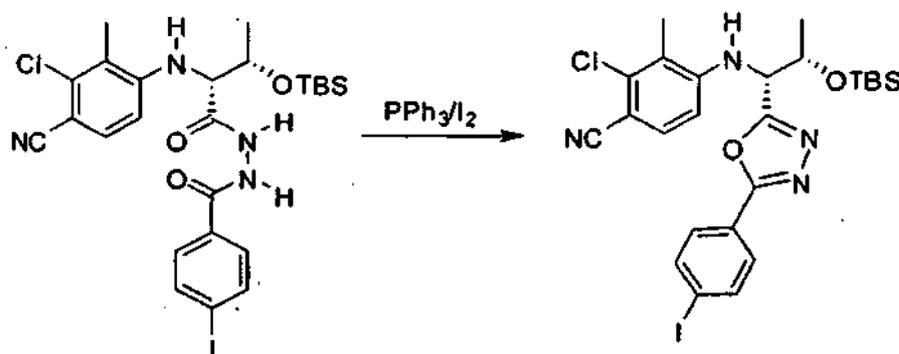
***N*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-yodobenzohidrazida**



A una solución de *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-yodobenzohidrazida (7,3 g, 14,2 mmol) en DMF (60 ml) se añadieron imidazol (3,9 g, 57,3 mmol) y TBSCl (4,3 g, 28,5 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó un residuo, que se purificó en columna sobre SiO₂ para dar el compuesto del título (8,6 g, 97 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Compuesto Intermedio 57c

4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)2-cloro-3-metilbenzonitrilo



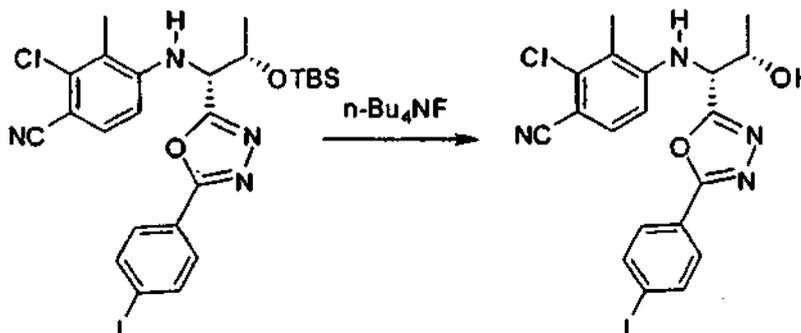
A una solución de trifetilfosfina (7,2 g, 27,5 mmol) en DCM (300 ml) se añadió I₂ (7,0 g, 27,5 mmol) a 0 °C. Después de que el I₂ se disolviera completamente, se añadió Et₃N (7,7 ml, 55,2 mmol), seguido de una solución de *N*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-yodobenzohidrazida (8,6 g, 13,7 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 60 min.. La reacción se interrumpió con tiosulfato sódico saturado (50 ml) y se diluyó con DCM (500 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (7,3 g, 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4

Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Ejemplo 57

5

2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo



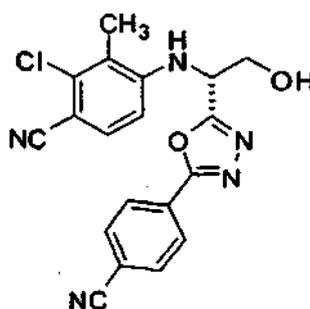
10 A una solución de 4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (2,0 g, 3,3 mmol) en THF (60 ml) se añadió TBAF (3,7 ml, 3,7 mmol, solución 1 M en THF) a -50 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a -30 °C gradualmente (aproximadamente 1 h), a continuación se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración proporcionó un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo (1,54 g, 94 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 2,6, 8,6$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,07 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

15

20

Ejemplo 58

(*R*)-2-Cloro-4-(1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-etilamino)-3-metilbenzonitrilo

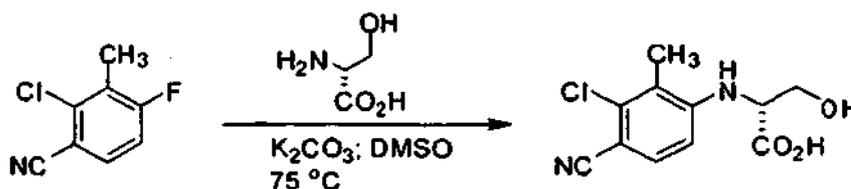


25

Compuesto Intermedio 58a

Ácido (*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-propanoico

30



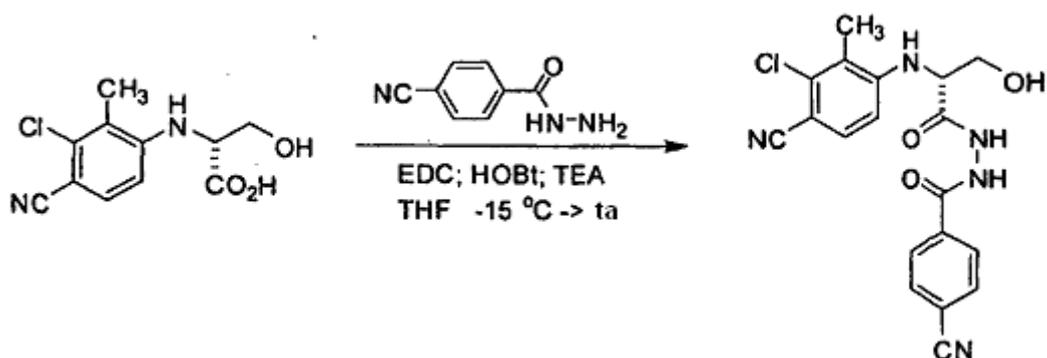
35

Se añadió K_2CO_3 (5,71 g, 41,28 mol) a una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (3,5 g, 20,64 mmol) y D-Serina (2,17 g, 20,096 mol) en DMSO (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 19 h, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente tras lo cual se añadió agua (30 ml)

seguido de monohidrato de ácido cítrico (5 g). Después de agitar durante 10 min la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para formar un sólido de color amarillo pálido (4,2 g). A continuación, este producto en bruto se pasó a través de un tapón de sílice [hexanos-EtOAc (95:5) como eluyente] para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 29 %) RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,49 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 11, 18 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11, 18 Hz, 1H) y 2,31 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 58b

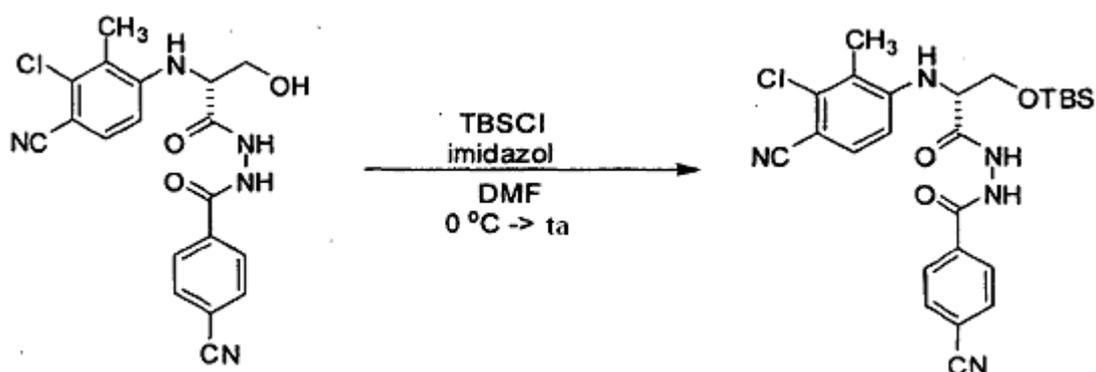
(*R*)-*N*'-(2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropanoil)-4-cianobenzohidrazida



Ácido (*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropanoico (1,22 g, 4,79 mmol), 4-cianobenzohidrazida (1,48 g, 5,28 mmol) y THF anhidro (100 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (647 mg, 4,79 mmol) a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida HCl (1,38 g, 7,19 mmol) a -15 °C seguido de trietilamina (1,00 ml, 7,19 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h, tras lo cual la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (65 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 20 ml, tras lo cual EtOAc (100 ml) se añadió seguido de agua (50 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para formar un sólido de color marrón claro (31 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:1), a continuación EtOAc al 100 % como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,78 g, 93 % rendimiento de un). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,95 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 8 Hz, 3 H), 5,63 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,31-4,26 (m, 1 H), 4,06 (dd, *J* = 11, 18 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11, 18 Hz, 1H), 2,36 (s, 3 H).

Compuesto Intermedio 58c

(*R*)-*N*'-(3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propanoil)-4-cianobenzohidrazida



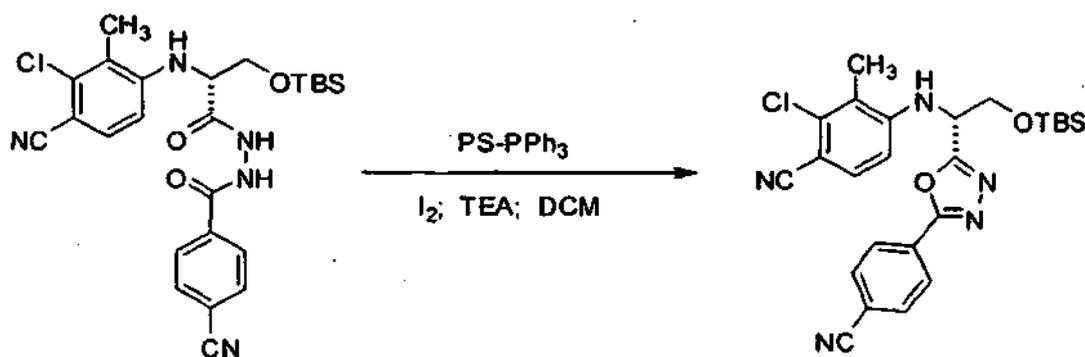
Imidazol (1,3 g, 19,1 mol) y TBDMS-Cl (1,73 g, 11,46 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución enfriada previamente (0 °C) de (*R*)-*N*'-(2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropanoil)-4-cianobenzohidrazida (1,52 g, 3,82 mmol) en DMF (145 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h, tras lo cual la solución se vertió en H₂O (200 ml). El precipitado de color blanco se filtró, se lavó con H₂O (35

ml) y se recogió en CH₂Cl₂ (300 ml). Esta fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 160 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,52 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 9,6 (s a, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,80 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 5,45 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3 H), 0,79 (s, 9H), 0,01 (s, 6 H).

5

Compuesto Intermedio 58d

(*R*)-4-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilamino)-2-cloro-3-metil-benzonitrilo



10

Trifenilfosfina soportada sobre polímero (1,5 g, 4,46 mmol) se diluyó en 200 ml de DCM seguido de la adición de I₂ (1,13 g, 4,46 mmol) y TEA (1,67 ml, 18,8 mmol) a 0 °C. Se añadió (*R*)-*N*-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propanoil)-4-cianobenzohidrazida (1,52 g, 2,97 mmol) en 200 ml de DCM a la mezcla de solución enfriada previamente del sistema PPh₃/I₂/TEA y se agitó. Se permitió que la temperatura llegara a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 min. La reacción se interrumpió con 50 ml de tiosulfato sódico saturado y la mezcla bifásica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) para proporcionar el compuesto del título (0,860 g, 59 %). El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

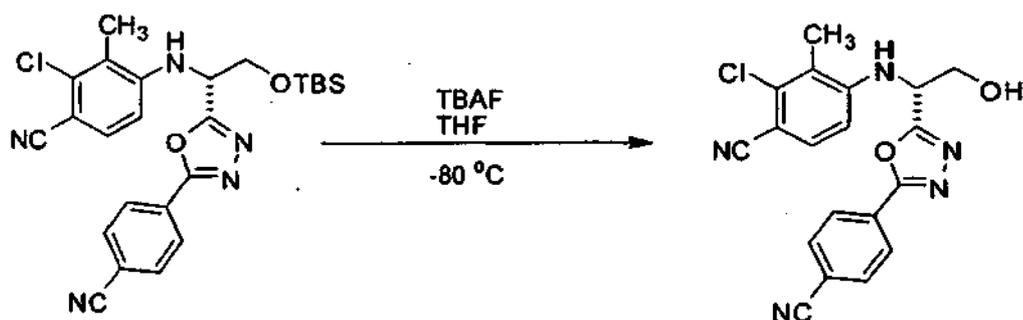
15

20

Ejemplo 58

(*R*)-2-Cloro-4-(1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxietilamino)-3-metilbenzonitrilo

25



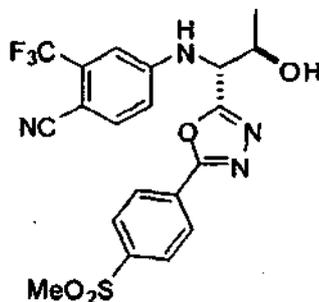
A una solución enfriada previamente (-78 °C) de (*R*)-*N*-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propanoil)-4-cianobenzohidrazida (0,810 g, 1,64 mmol) en THF (160 ml) se añadió TBAF (1,64 ml, 1,64 mmol, solución 1 M en THF) gota a gota durante 10 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O (80 ml). La mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 70 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos a continuación EtOAc al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. El sólido resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (90 ml) y se añadieron hexanos (70 ml). Después de la concentración de la suspensión, se produjo un sólido de color blanco (460 mg, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,00 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5,85 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,34-5,27 (m, 1 H), 4,29 (s a, 2 H) y 2,38 (s, 3 H).

30

35

40

Ejemplo 59

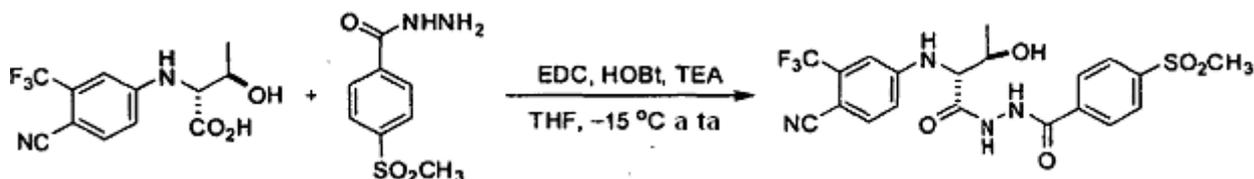
4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 59a

***N*-((2*R*,3*R*)-2-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanóil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida**

10

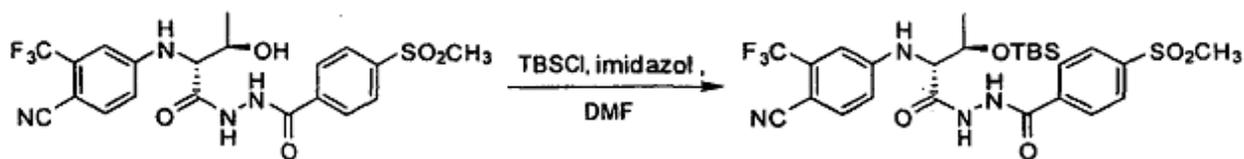


A una solución enfriada previamente (-15 °C) de ácido (2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanóico (3,08 g, 10,7 mmol) y 4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (2,29 g, 10,7 mmol) en THF anhidro (75 ml) se añadió monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,64 g, 11,0 mmol) y *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida-HCl (4,10 g, 21,0 mmol) a -20 °C seguido de trietilamina (5,9 ml, 42,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, a continuación se inactivó con ácido cítrico ac. al 5 % (150 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (150 ml), NaHCO₃ ac. sat. (150 ml), H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,88 g, 94 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 10,30 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

15

20

25 Compuesto Intermedio 59b

***N*-((2*R*,3*R*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)butanóil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida**

30

A una solución enfriada previamente (0 °C) de *N*-((2*R*,3*R*)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi-butanóil)-4-(metilsulfonyl)benzohidrazida (5,16 g, 10,7 mmol) en DMF (150 ml) se añadió imidazol (4,36 g, 64,0 mmol) y a continuación TBSCl (4,81 g, 32,0 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 17 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó con H₂O (300 ml). La solución se extrajo con EtOAc (250 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (5,29 g, 83 %): RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 10,06 (s, 2H), 8,10 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

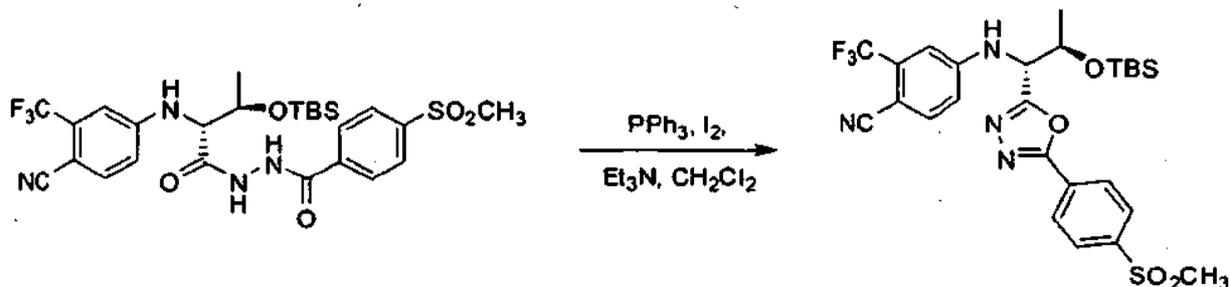
35

40

Compuesto Intermedio 59c

4-((1*R*,2*R*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

5



Una solución de *N*-((2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-4-(metilsulfonil)benzohidrazida (5,29 g, 8,80 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se añadió a una mezcla enfriada previamente (0 °C) de PPh₃ (4,64 g, 17,7 mmol), yodo (4,48 g, 17,6 mmol) y Et₃N (4,9 ml, 35,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 20 minutos y se inactivó con tiosulfato sódico al 10 % (100 ml). El extracto orgánico se lavó con tiosulfato sódico al 10 % (100 ml), H₂O (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma de color rosa, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (4,81 g, 94 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

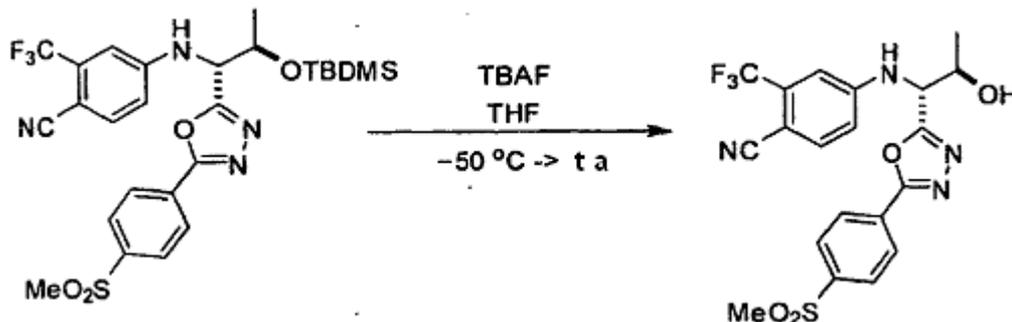
10

15

Ejemplo 59

4-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

20



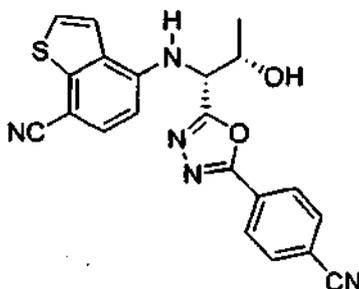
A una solución enfriada previamente (-70 °C) de 4-((1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil) benzonitrilo (1 g, 1,83 mmol) en THF (200 ml) se añadió TBAF (1,83 ml, 1,83 mmol, solución 1 M en THF) gota a gota durante 10 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O (80 ml). La mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 70 ml), se secó (se filtró con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos a continuación EtOAc al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. El sólido resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (90 ml) y se añadieron hexanos (70 ml). Después de la concentración de la suspensión, se produjo un sólido de color blanco (329 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 8,16 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,19 (dd, *J* = 6, 8 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 4,49-4,42 (m, 1 H), 3,2 (s, 3H) y 1,42 (d, *J* = 7 Hz, 3 H).

25

30

35

Ejemplo 60

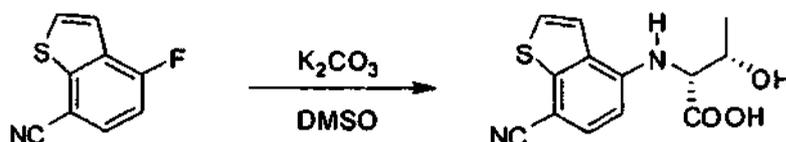
4-((1R,2S)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo

5

Compuesto Intermedio 60a

Ácido (2R,3S)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxiбутаноico

10



Se añadió K_2CO_3 (1,97 g, 14,3 mmol) a una mezcla de 4-fluorobenzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo [(1,01 g, 5,70 mmol), que se preparó de acuerdo con los procedimientos que se indican en el documento WO 2004016576] y *D*-treonina (815 mg, 6,84 mmol) en DMSO (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (150 ml) y se extrajo con EtOAc al 10 % en hexanos (2 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH = 2 ~ 3 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secaron con Na_2SO_4 . La retirada del disolvente proporcionó el ácido (2R, 3S)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxiбутаноico en bruto (1,20 g, 76 %). RMN 1H (400 MHz, Acetona- d_6 , δ en ppm) 7,81 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

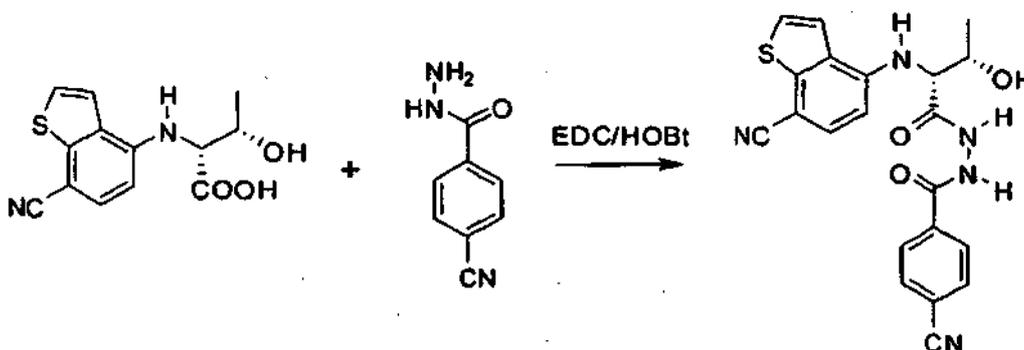
15

20

Compuesto Intermedio 60b

4-ciano-N'-((2R, 3S)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxiбутаноil)benzohidrazida

25

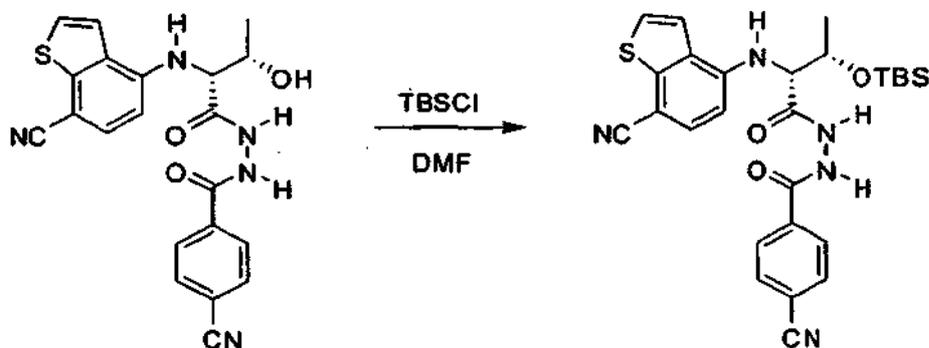


A una mezcla de ácido (2R, 3S)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxiбутаноico (0,66 g, 2,39 mmol), 4-cianobenzohidrazida (390 mg, 2,42 mmol), HOBt (327 mg, 2,42 mmol) en THF (40 ml) se añadió EDC (696 mg, 3,63 mmol) y Et_3N (0,56 ml, 4,02 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (400 ml). Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La retirada del disolvente y la purificación del residuo proporcionaron el compuesto del título 4-ciano-N'-((2R, 3S)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxiбутаноil)benzohidrazida (0,68 g, 68 %). RMN 1H (400 MHz, Acetona- d_6 , δ en ppm) 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 3,9, 7,2 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

30

35

Compuesto Intermedio 60c

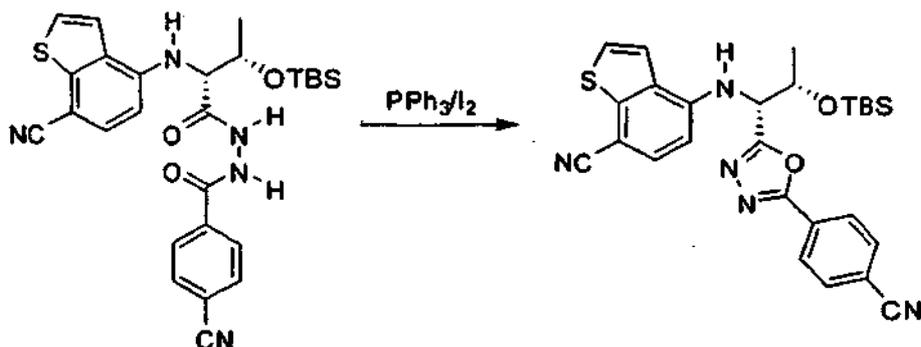
N'-((2R, 3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida

5

A una solución de 4-ciano-N'-((2R, 3S)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi)butanoil)benzohidrazida (320 mg, 0,76 mmol) en DMF (10 ml) se añadió imidazol (208 mg, 3,06 mmol) y TBSCl (230 mg, 1,53 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó un residuo, que se purificó en columna sobre SiO₂ para proporcionar N'-((2R, 3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (380 mg, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 9,28 (a, 1H), 8,63 (a, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

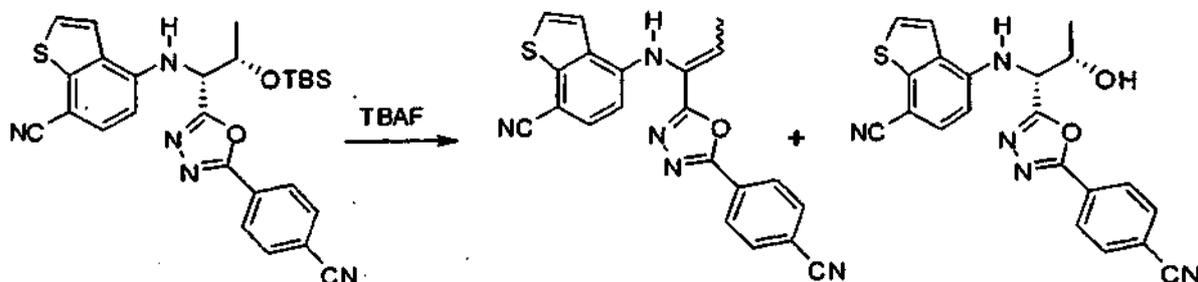
Compuesto Intermedio 60d

20 **4-((1R,2S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo**



25 A una solución de trifetilfosfina (275 mg, 1,43 mmol) en DCM (24 ml) se añadió I₂ (363 mg, 1,43 mmol) a 0 °C. Después de que el I₂ se disolviera completamente, se añadió Et₃N (0,40 ml, 2,87 mmol), seguido de una solución de N'-((2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(7-cianobenzo[b]tiofen-4-ilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (380 mg, 0,71 mmol) en DCM (12 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 10 min. La reacción se interrumpió con tiosulfato sódico saturado (3 ml) y se diluyó con DCM (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título 4-((1R,2S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo (360 mg, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Ejemplo 60

4-((1*R*, 2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo

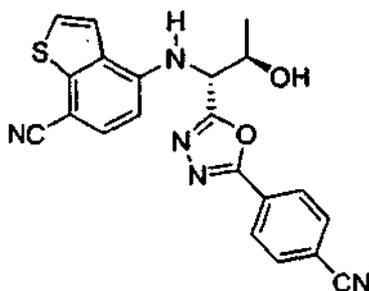
5

A una solución de 4-((1*R*, 2*S*)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (355 mg, 0,69 mmol) en THF (33 ml) se añadió TBAF (0,70 ml, 0,70 mmol, solución 1 M en THF) a -50 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó entre -30 °C y -50 °C durante 2 h, a continuación se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró para proporcionar un residuo, que se sometió a purificación por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título 4-((1*R*, 2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (173 mg, 63 %) y algún producto de deshidratación 4-(1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)prop-1-enilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (70 mg, 27 %). Compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 4,3, 8,6 Hz, 1H), 4,79 (a, 1H), 4,66 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). Producto de deshidratación: RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,6 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

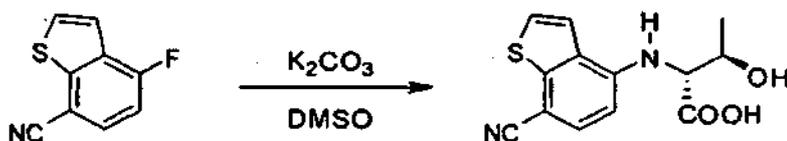
Ejemplo 61

4-((1*R*, 2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo

25



Compuesto Intermedio 61 a

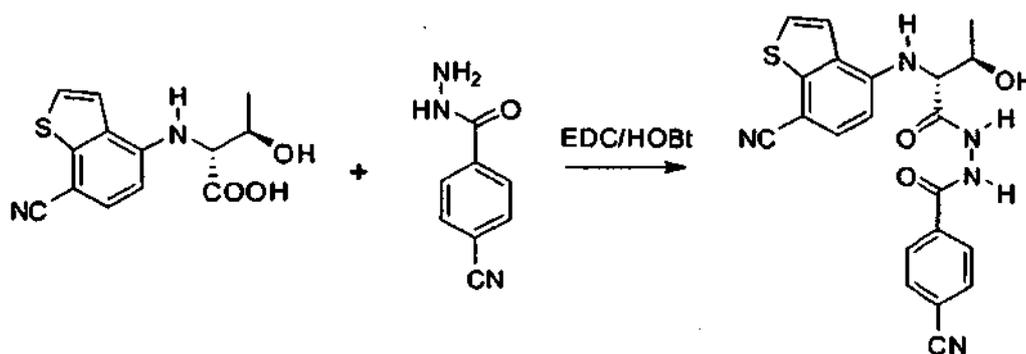
30 **Ácido (2*R*, 3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxibutanoico**

Se añadió K₂CO₃ (1,50 g, 10,9 mmol) a una mezcla de 4-fluorobenzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (770 mg, 4,35 mmol) y D-Alo-treonina (620 mg, 5,20 mmol) en DMSO (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (150 ml) y se extrajo con EtOAc al 10 % en hexanos (2 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó a pH = 2 ~ 3 con

HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó con Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó el ácido (2*R*, 3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoico en bruto (1,20 g, ~100%). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 7,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Compuesto Intermedio 61b

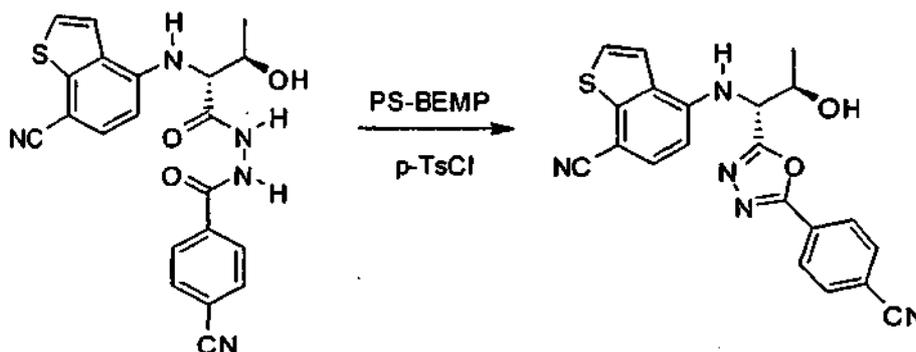
4-ciano-N'-((2*R*, 3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida



A una mezcla de ácido (2*R*, 3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,0 g, 3,62 mmol), 4-cianobenzohidrazida (590 mg, 3,66 mmol), HOBt (495 mg, 3,66 mmol) en THF : DMF (1 : 1) (40 ml) se añadió EDC (1,05 g, 5,48 mmol) y Et₃N (0,80 ml, 5,74 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (500 ml). Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente y la purificación del residuo proporcionaron el compuesto del título 4-ciano-N'-((2*R*, 3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (1,25 g, 82%). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

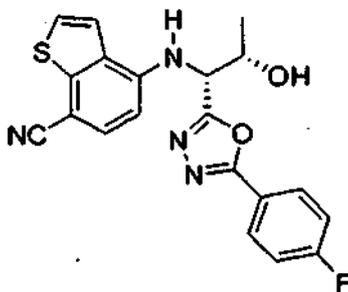
Ejemplo 61

4-((1*R*, 2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)benzo[*b*]tiofen-7-carbonitrilo



A una solución de 4-ciano-N'-((2*R*, 3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil) benzohidrazida (0,95 g, 2,26 mmol) en THF (150 ml) se añadió PS-BEMP (3,1 g, 6,82 mmol, ~2,2 mmol/g) y p-TsCl (470 mg, 2,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se añadió metanol (5 ml) para inactivar la reacción. La resina se filtró y se lavó con MeOH (400 ml). El filtrado combinado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título 4-((1*R*, 2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)benzo[*b*]tiofen-7-carbonitrilo (401 mg, 44%). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 4,72 (a, 1H), 4,61 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 62

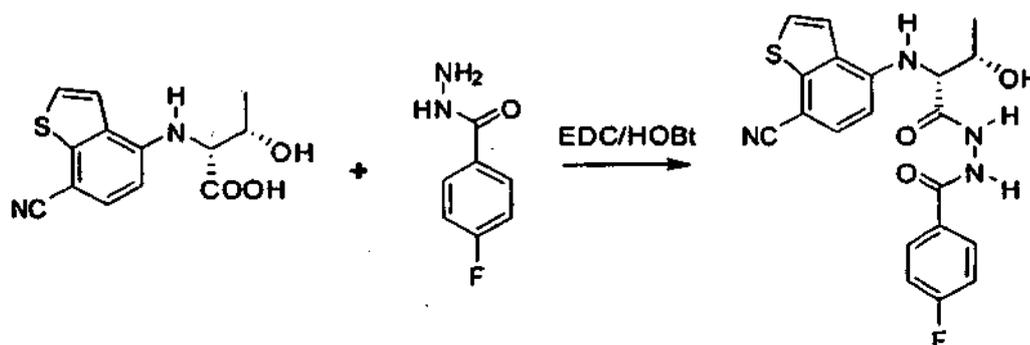
4-((1*R*, 2*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo

5

Compuesto Intermedio 62a

N'-((2*R*, 3*S*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxiobutanoil)-4-fluorobenzohidrazida

10



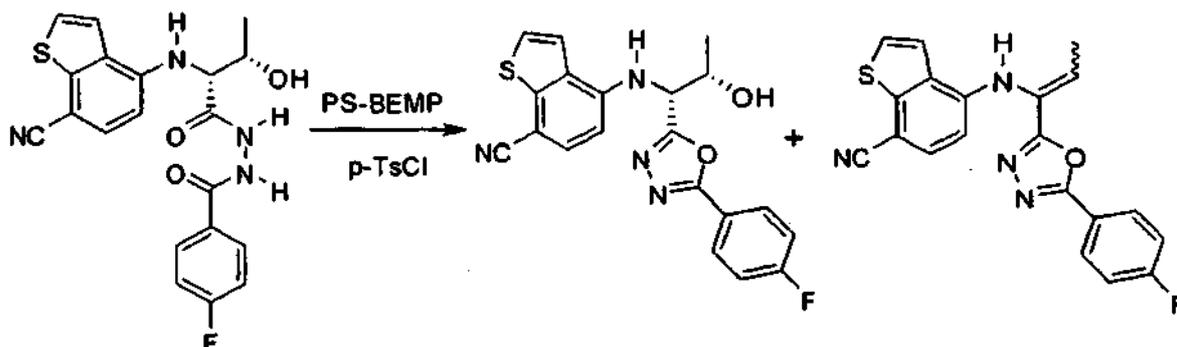
15

A una mezcla de ácido (2*R*,3*S*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxiobutanoico (compuesto intermedio 60a) (0,52 g, 1,88 mmol), hidrazida 4-fluorobenzoica (295 mg, 1,91 mmol), HOBt (259 mg, 1,92 mmol) en THF : DMF (1 : 1) (30 ml) se añadió EDC (550 mg, 2,87 mmol) y Et₃N (0,40 ml, 2,87 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente y la purificación del residuo proporcionaron el compuesto del título N'-((2*R*,3*S*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxiobutanoil)-4-fluorobenzohidrazida (0,55 g, 71 %), RMN ¹H (400 MHz, Acetona-

20

Ejemplo 62

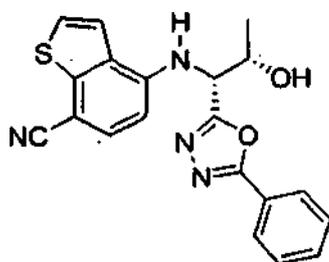
25

4-((1*R*, 2*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo

A una solución de N'-((2*R*, 3*S*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluorobenzohidrazida (0,53 g, 1,29 mmol) en THF (90 ml) se añadió PS-BEMP (1,76 g, 3,87 mmol, -2,2 mmol/g) y p-TsCl (265 mg, 1,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, a continuación se añadió metanol (5 ml) para inactivar la reacción. La resina se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado combinado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título 4-((1*R*, 2*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (139 mg, 27 %) y el producto de deshidratación 4-(1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)prop-1-enilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (8 mg, 2 %). Compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,03 (dd, *J* = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 4,7, 8,4 Hz, 1H), 4,78 (a, 1H), 4,63 (m, 1 H), 1,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), Producto de deshidratación: RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,11 (dd, *J* = 5,3, 8,6 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,93 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

15 Ejemplo 63

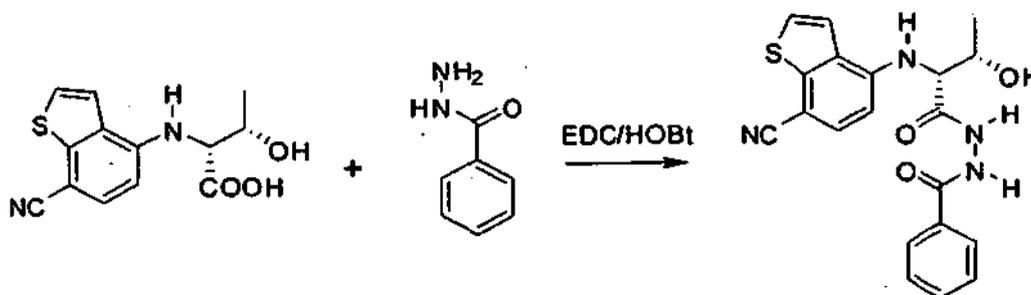
4-((1*R*, 2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo



20

Compuesto Intermedio 63a

N'-((2*R*, 3*S*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

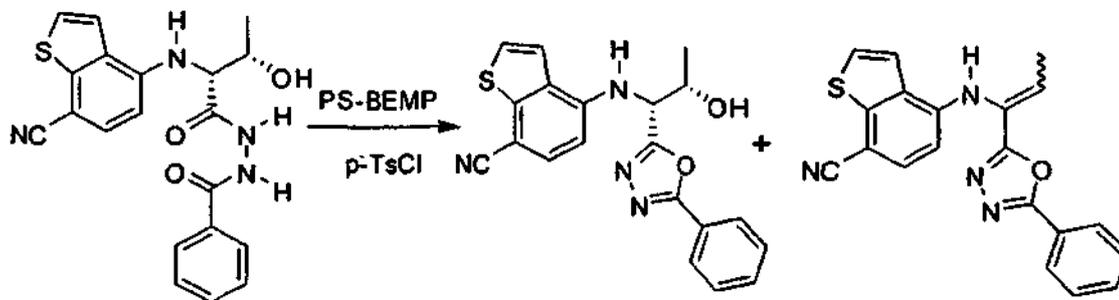


25

A una mezcla de ácido (2*R*,3*S*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 60a) (0,66 g, 2,39 mmol), hidrazida benzoica (330 mg, 2,42 mmol), HOBt (328 mg, 2,42 mmol) en THF : DMF (1 : 1) (30 ml) se añadió EDC (698 mg, 3,64 mmol) y Et₃N (0,51 ml, 3,66 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente y la purificación del residuo proporcionó el compuesto del título N'-((2*R*,3*S*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (0,72 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 7,94 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 3,5, 7,4 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

35

Ejemplo 63

4-((1*R*, 2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo

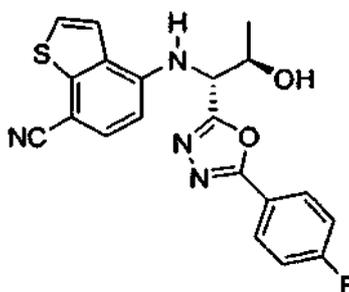
5

A una solución de N'-((2*R*,3*S*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (0,69 g, 1,75 mmol) en THF (100 ml) se añadieron PS-BEMP (2,39 g, 5,27 mmol, ~2,2 mmol/g) y p-TsCl (353 mg, 1,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, a continuación se añadió metanol (5 ml) para inactivar la reacción. La resina se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado combinado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título 4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (167 mg, 25 %) en forma de una espuma y el producto de deshidratación 4-(1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)prop-1-enilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (33 mg, 5 %). Compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆, δ en ppm) 7,98 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,51~7,57 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 4,7, 8,4 Hz, 1H), 4,80 (a, 1H), 4,65 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). Producto de deshidratación: RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆, δ en ppm) 8,05 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,55~7,62 (m, 4H), 7,01 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,93 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

10

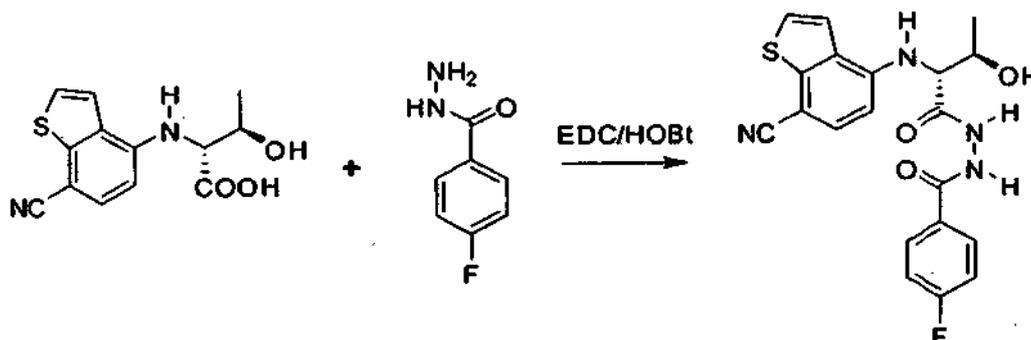
15

20 Ejemplo 64

4-((1*R*, 2*R*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo

25

Compuesto Intermedio 64a

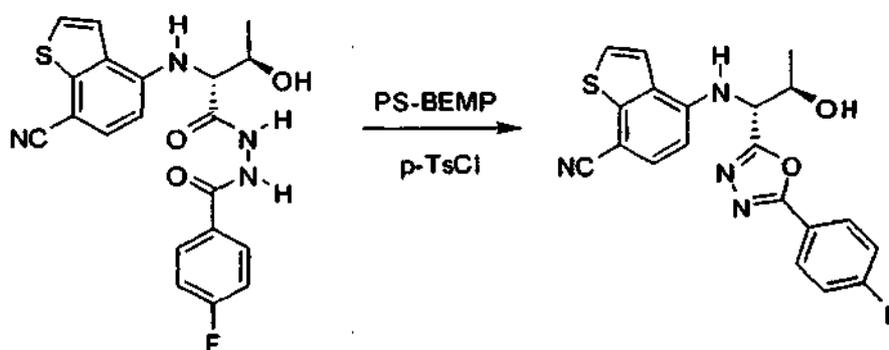
N'-((2*R*, 3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluorobenzohidrazida

30

A una mezcla de ácido (2*R*,3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 61 a) (0,56 g, 2,02 mmol), hidrazida 4-fluorobenzoica (316 mg, 2,05 mmol), HOBt (277 mg, 2,05 mmol) en THF : DMF (1 : 1) (30 ml) se añadió EDC (583 mg, 3,04 mmol) y Et₃N (0,43 ml, 3,08 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente y la purificación del residuo proporcionaron dos fracciones. La primera fracción (282 mg) contenía principalmente el compuesto del título y algunas impurezas. La segunda fracción era el compuesto deseado puro N'-((2*R*, 3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluorobenzohidrazida (0,42 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,01 (dd, *J* = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,19~4,26 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 64

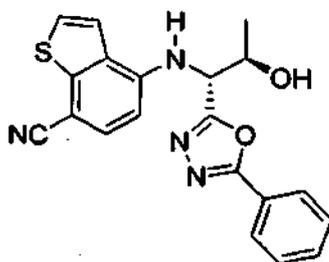
15 **4-((1*R*, 2*R*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo**



A una solución de N'-((2*R*,3*R*)-2-(7-cianobenzo[*b*]tiofen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-fluorobenzohidrazida (0,41 g, 0,99 mmol) en THF (80 ml) se añadió PS-BEMP (1,36 g, 2,99 mmol, -2,2 mmol/g) y p-TsCl (191 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, a continuación se añadió metanol (5 ml) para inactivar la reacción. La resina se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado combinado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título 4-((1*R*, 2*R*)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo (170 mg, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,03 (dd, *J* = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 6,4, 8,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

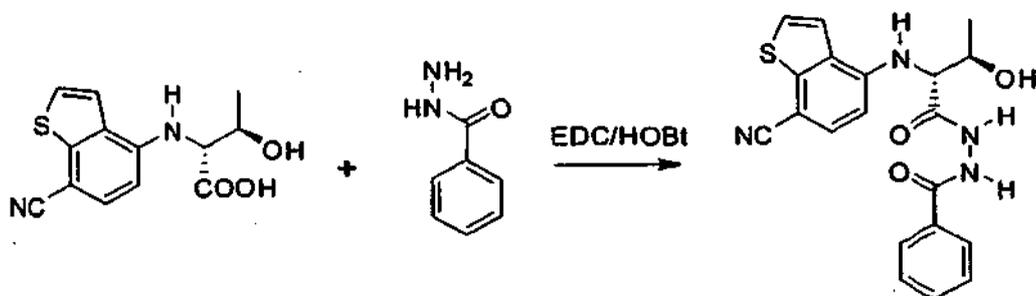
Ejemplo 65

30 **4-((1*R*, 2*R*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[*b*]tiofeno-7-carbonitrilo**



35

Compuesto Intermedio 65a

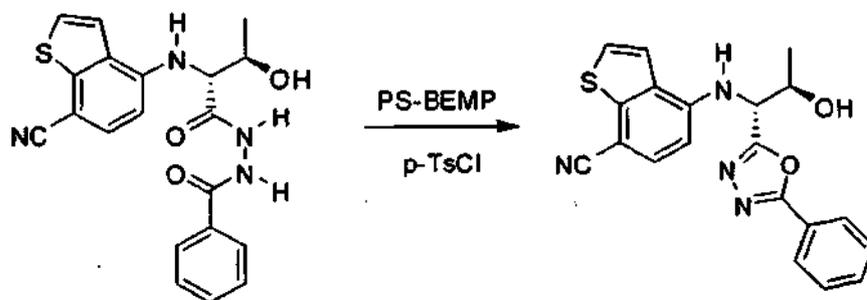
N'-((2R, 3R)-2-(7-cianobenzo[b]tiefen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida

5

A una mezcla de ácido (2R,3R)-2-(7-cianobenzo[b]tiefen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 61a) (0,62 g, 2,24 mmol), hidrazida benzoica (310 mg, 2,28 mmol), HOBT (308 mg, 2,28 mmol) en THF : DMF (1 : 1) (30 ml) se añadió EDC (645 mg, 3,36 mmol) y Et₃N (0,47 ml, 3,37 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar dos fracciones. La primera fracción (208 mg) contenía principalmente el compuesto del título y algunas impurezas. La segunda fracción era el compuesto deseado puro N'-((2R,3R)-2-(7-cianobenzo[b]tiefen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (0,58 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 7,95 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,18~4,26 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 65

20

4-((1R, 2R)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[b]tiefeno-7-carbonitrilo

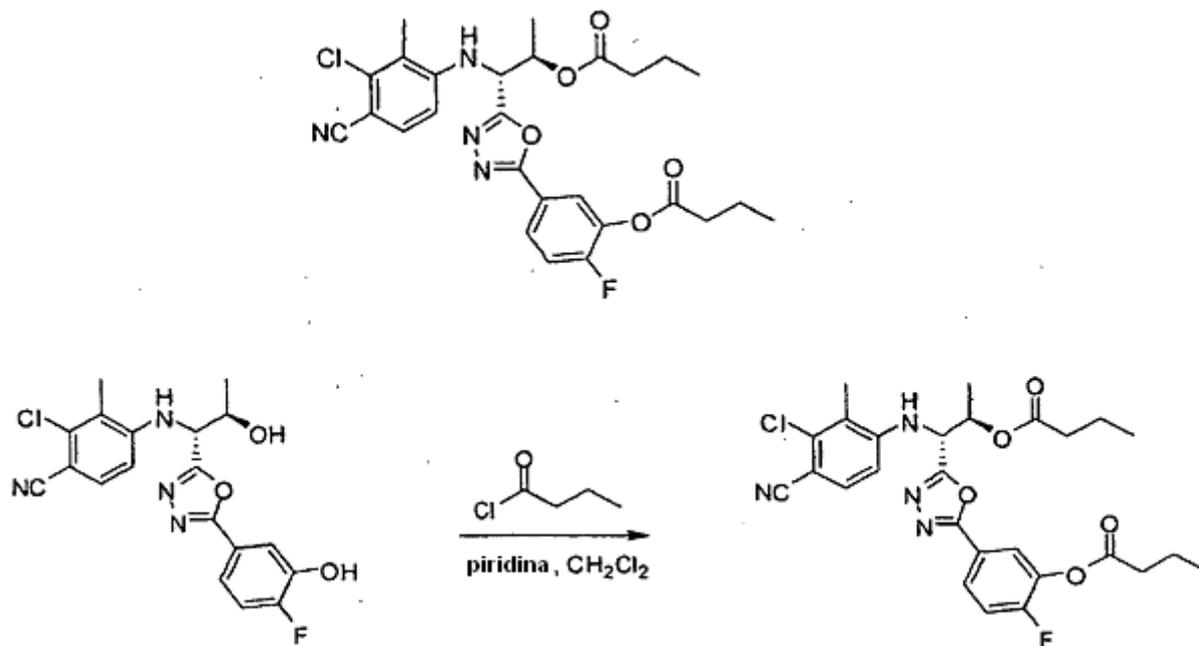
A una solución de N'-((2R, 3R)-2-(7-cianobenzo[b]tiefen-4-ilamino)-3-hidroxi-butanoil)benzohidrazida (0,56 g, 1,42 mmol) en THF (120 ml) se añadió PS-BEMP (1,94 g, 4,27 mmol, ~2,2 mmol/g) y p-TsCl (275 mg, 1,44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación metanol (5 ml) se añadió para inactivar la reacción. La resina se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado combinado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título 4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[b]tiefeno-7-carbonitrilo (229 mg, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 7,98 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51~7,57 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

35

Ejemplo de Referencia 66

Butirato de 5-(5-((1*R*,2*R*)-2-(butiriloxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorofenilo

5



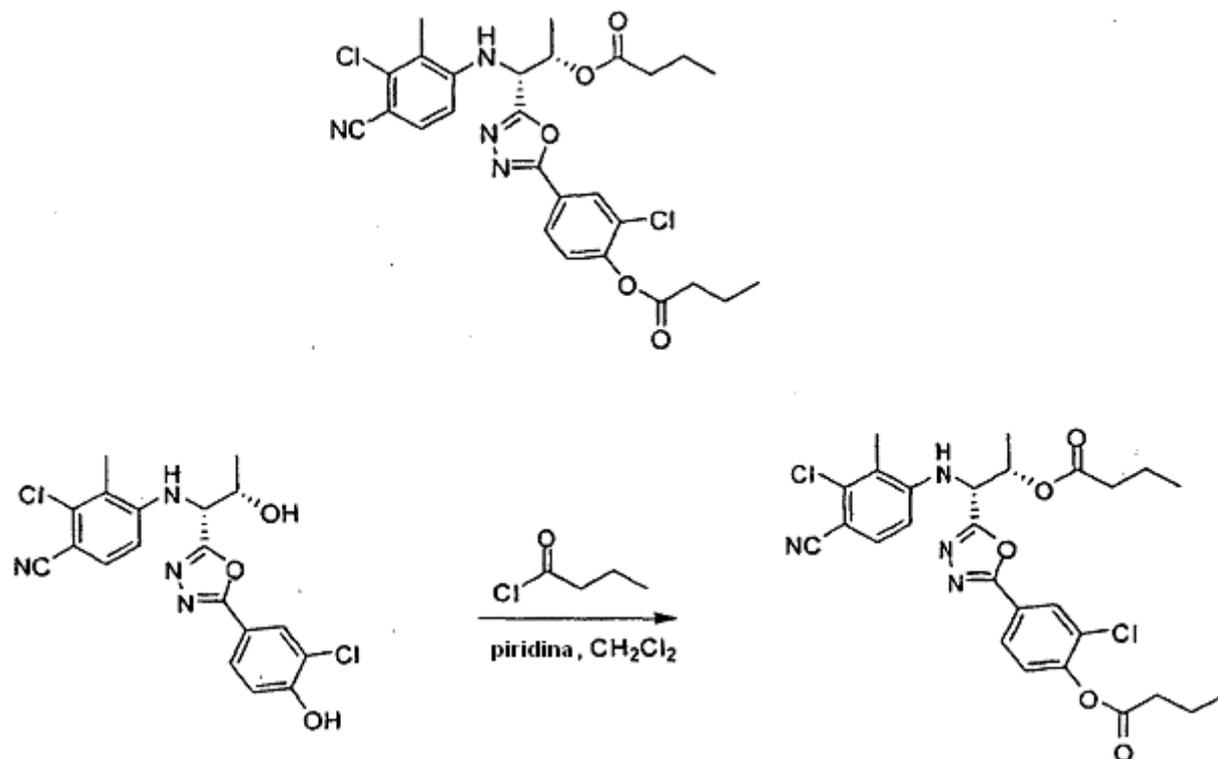
A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo (Ejemplo 41) (135,5 mg, 0,34 mmol) en piridina (0,6 ml) y CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió cloruro de *n*-butirilo (0,17 ml, 1,68 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 23 h, a continuación se inactivó con HCl acuoso al 10 % (6 ml). La mezcla se repartió entre H_2O (40 ml) y CH_2Cl_2 (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 (45 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-25 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (137,3 mg, 74 %): RMN^1H (400 MHz, d_6 -acetona, δ en ppm) 7,94 (ddd, $J = 2,2, 4,5, 8,6$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J = 2,0, 7,0$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,8, 10,0$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 5,68 (quint, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 5,36 (dd, $J = 6,5, 8,4$ Hz, 1 H), 2,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,28-2,22 (m, 2 H), 2,07-2,03 (m, 2 H), 1,82-1,71 (m, 2 H), 1,53 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

20

Ejemplo de Referencia 67

Butirato de 4-(S-((1*R*,2*S*)-2-(butiriloxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-clorofenilo

5

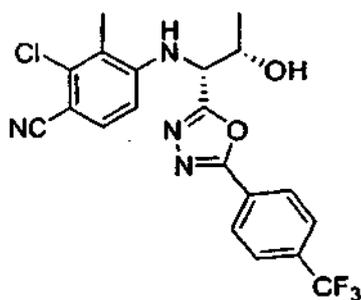


A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3-cloro-4-hidroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo (ejemplo 37) (96,5 mg, 0,23 mmol) en piridina (0,6 ml) y CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió cloruro de *n*-butirilo (0,12 ml, 1,15 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 23 h, a continuación se inactivó con HCl acuoso al 10 % (10 ml). La mezcla se repartió entre H₂O (25 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso de color naranja/marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-25 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (116 mg, 90 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,03 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 5,67 (dc, *J* = 5,7, 6,5 Hz, 1 H), 5,45 (dd, *J* = 5,7, 8,6 Hz, 1 H), 2,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,33-2,28 (m, 2 H), 1,83-1,72 (m, 2 H), 1,66-1,52 (m, 2 H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 1,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

20

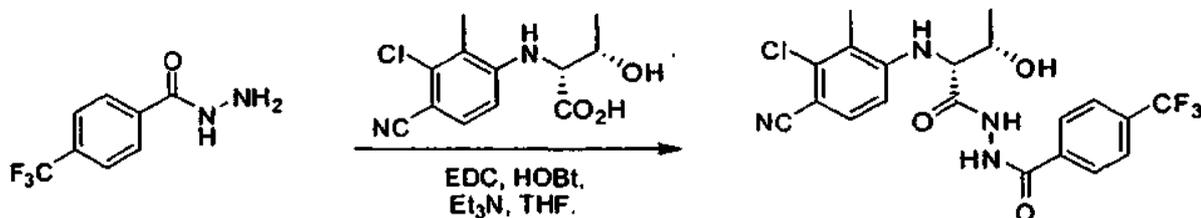
Ejemplo 68

2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo



25

Compuesto Intermedio 68a

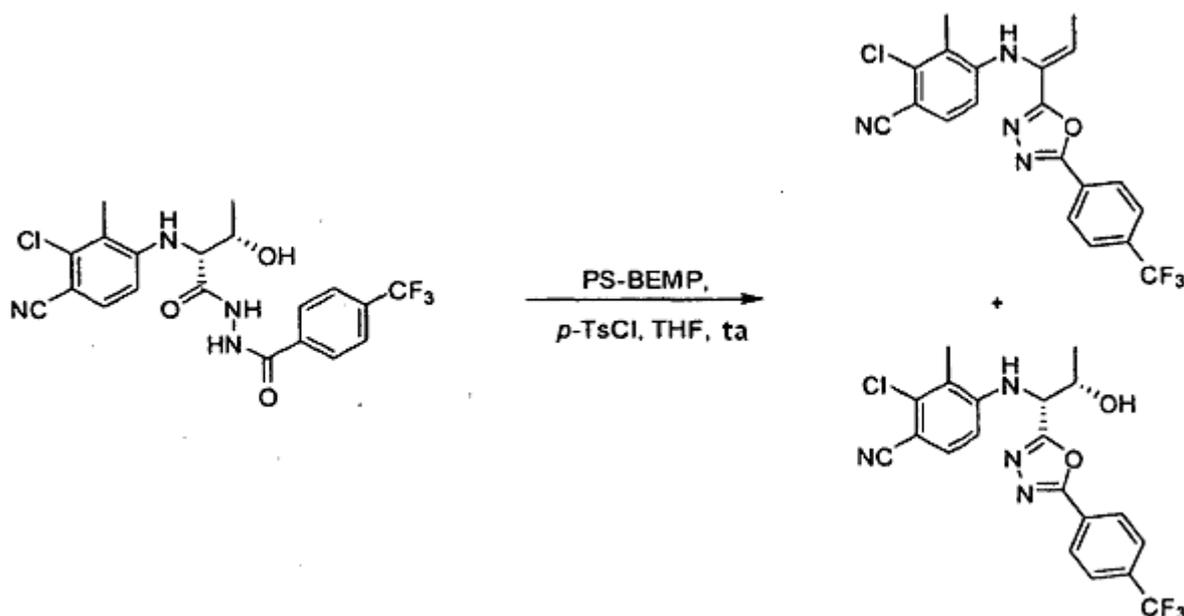
***N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-(trifluorometil)benzohidrazida**

5

A una solución enfriada previamente (-45 °C) de ácido (2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 1a) (1,97 g, 7,35 mmol) y 4-(trifluorometil)benzohidrazida (1,50 g, 7,35 mmol) en THF anhidro (80 ml) se añadió monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (1,13 g, 7,35 mmol) y *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etil-carbodiimida-HCl (2,82 g, 14,7 mmol) a -45 °C seguido de trietilamina (2,0 ml, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 23 h, a continuación se inactivó con ácido cítrico ac. al 5 % (300 ml). La solución se extrajo con EtOAc (300 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (2 x 150 ml), NaHCO₃ ac. sat. (3 x 150 ml), H₂O (2 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,09 g, 92 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ en ppm) 10,71 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,14 (sextup, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 5,7, 7,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

20

Ejemplo 68

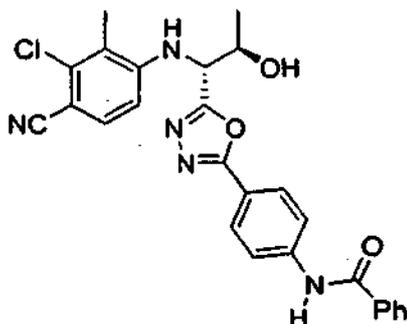
2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo

A una solución de *N*-((2*R*,3*S*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-(trifluorometil)benzohidrazida (1,0 g, 2,20 mmol) en THF anhidro (90 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetil perhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (2,2 mmol de base/g) (3,0 g, 6,60 mmol) seguido de cloruro de *para*-toluenosulfonilo (419 mg, 2,20 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla se filtró con succión y el residuo se lavó con acetona (2 x 100 ml) seguido de Metanol (2 x 150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-40 % en hexanos) para proporcionar (*Z*)-2-cloro-3-metil-4-(1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)prop-1-enilamino)benzonitrilo, el componente menos polar en forma de un sólido incoloro (122 mg, 13 %) y 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo, el componente más polar en forma de un aceite de color amarillo (336 mg, 35 %): Compuesto menos polar: RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); Compuesto más polar:

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -acetona, δ en ppm) 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 3,5, 8,6$ Hz, 1H), 4,86 (d a, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 69

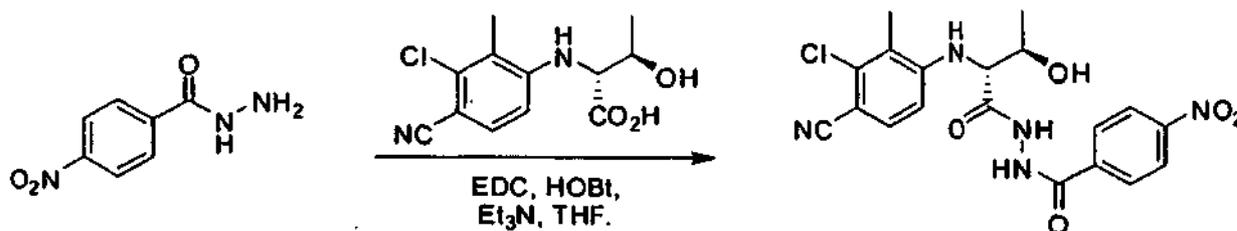
***N*-(4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida**



10

Compuesto Intermedio 69a

***N*-(2*R*,3*R*)-2-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-nitrobenzohidrazida**



15

A una solución enfriada previamente (-45 °C) de ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 3a) (18,54 g, 69,0 mmol) y 4-nitrobenzohidrazida (12,5 g, 69,0 mmol) en THF anhidro (400 ml) se añadió monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (10,57 g, 69,0 mmol) y *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida-HCl (26,46 g, 138,0 mmol) a -45 °C seguido de trietilamina (19,2 ml, 138,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 66 h, a continuación se inactivó con ácido cítrico ac. al 5 % (350 ml). La solución se extrajo con EtOAc (300 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (2 x 300 ml), NaHCO_3 ac. sat. (3 x 300 ml), H_2O (2 x 300 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (26,4 g, 89 %): RMN ^1H (400 MHz, d_6 -acetona, δ en ppm) 8,37 (dm, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,18 (dm, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,29 (quint, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 5,1, 7,2$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

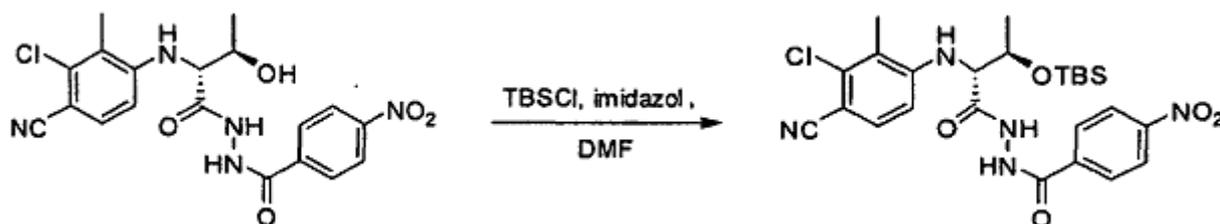
20

25

Compuesto Intermedio 69b

30

***N*-(2*R*,3*R*)-3-(terc-Butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-nitrobenzohidrazida**



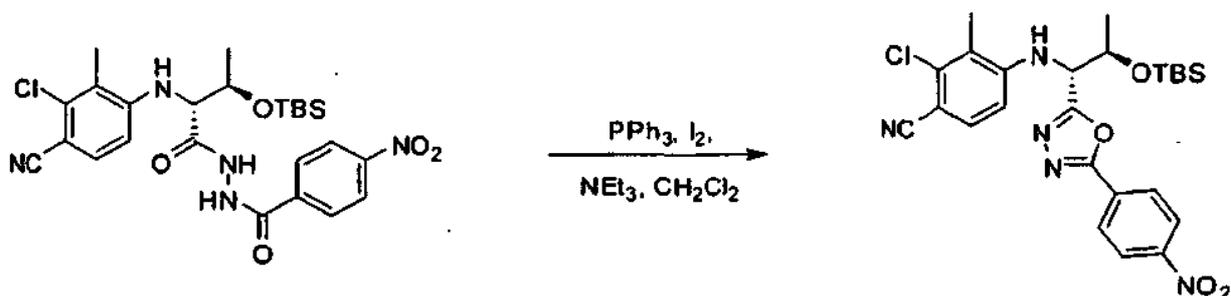
35

A una solución enfriada previamente (0 °C) de *N*-(2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-nitrobenzohidrazida (12,0 g, 27,79 mmol) en DMF (650 ml) se añadió imidazol (15,13 g, 222,31 mmol) a continuación TBSCl (16,75 g, 111,15 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 72 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó con H_2O (600 ml). La solución se extrajo con EtOAc (700 ml). El extracto orgánico se lavó

con H₂O (2 x 300 ml) y ácido cítrico ac. al 5 % (3 x 250 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo claro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (8,50 g, 56 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ en ppm) 10,93 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,34 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,07 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,38 (quint, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 6,5, 8,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 69c

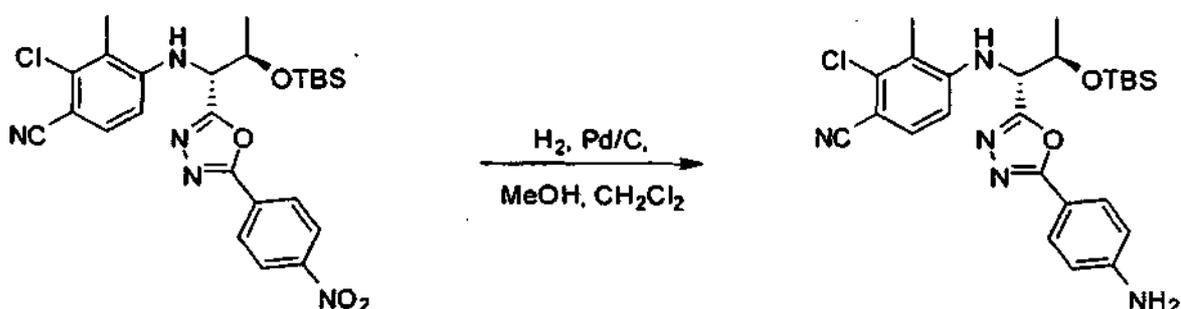
4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo



Una solución de *N*-((2*R*,3*R*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-nitrobenzohidrazida (8,5 g, 15,57 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) se añadió a una mezcla enfriada previamente (0 °C) de PPh₃ (8,17 g, 31,13 mmol), yodo (7,90 g, 31,13 mmol) y Et₃N (1,11 ml, 7,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 50 minutos y se inactivó con tiosulfato sódico sat. ac. (400 ml). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (250 ml). El extracto orgánico se lavó con tiosulfato sódico sat. ac. (300 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (5,5 g, 67 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,37 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,18 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 3,9, 8,8 Hz, 1H), 4,46 (dc, *J* = 3,7, 6,3 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 69d

4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

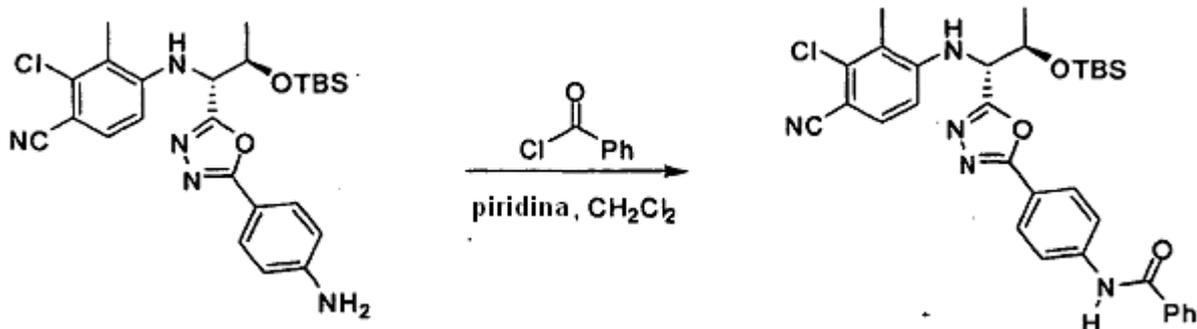


Una suspensión de 4-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (1,6 g, 3,03 mmol), Pd al 5 % en peso sobre carbono activado (700 mg) en CH₂Cl₂ (50 ml) se presurizó con 207 kPa de H₂ y se hizo reaccionar en un agitador Parr durante 5 h. La reacción se filtró a través de Celite® en atmósfera de N₂ y se aclaró con CH₂Cl₂ (3 x 40 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido incoloro (1,40 g, 93 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,76 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 3,9, 8,8 Hz, 1H), 4,41 (dc, *J* = 3,9, 6,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,10 (s, 3H).

Compuesto Intermedio 69e

***N*-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida**

5

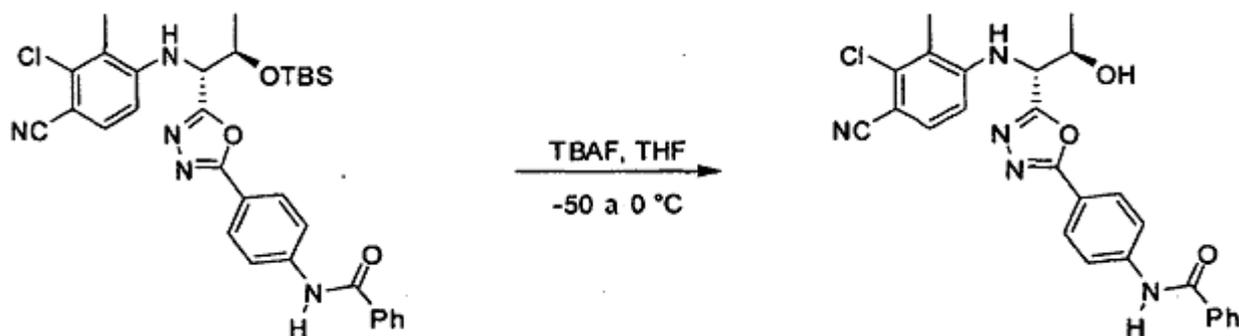


A una solución de 4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (306 mg, 0,61 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y piridina (1,5 ml) se añadió cloruro de benzoilo (0,10 ml, 0,86 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 24 horas y se inactivó con HCl 2 *N* ac. (15 ml). La mezcla se repartió adicionalmente entre H_2O (40 ml) y CH_2Cl_2 (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 ac. sat. (2 x 40 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro (367 mg, 100 %): RMN ^1H (400 MHz, d_6 -acetona, δ en ppm) 9,84 (s, 1H), 8,10-7,98 (m, 6H), 7,67-7,48 (m, 4H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 6,5, 9,0$ Hz, 1 H), 4,67 (quint, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Ejemplo 69

***N*-4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida**

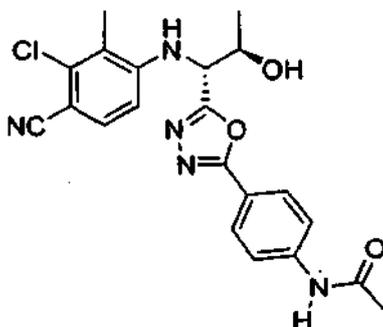
20



A una solución enfriada previamente (-55 °C) de *N*-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida (367 mg, 0,61 mmol) en THF (25 ml) se añadió TBAF (0,73 ml, 0,73 mmol, solución 1 M en THF) durante 5 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 13 °C durante 3,5 h y se inactivó con NH_4Cl sat. ac. (30 ml). La mezcla resultante se repartió entre H_2O (30 ml) y EtOAc (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-60 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (270 mg, 91 %): RMN ^1H (400 MHz, d_6 -acetona, δ en ppm) 9,83 (s, 1H), 8,08-7,95 (m, 6H), 7,63-7,47 (m, 4H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,06 (dd, $J = 5,5, 8,8$ Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,53 (quint, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

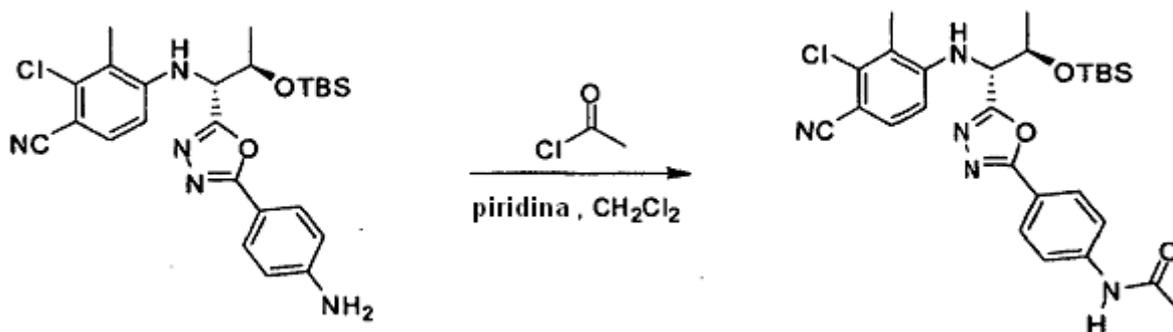
35

Ejemplo 70

N-4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida

5

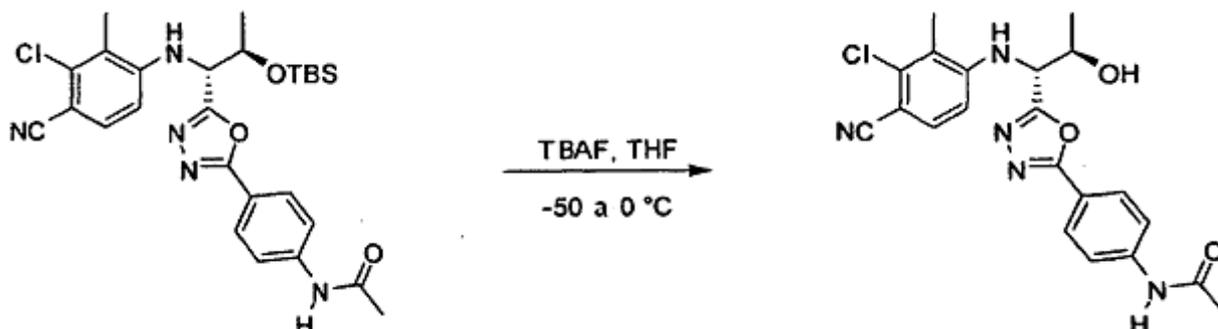
Compuesto Intermedio 70a

10 ***N***-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida

15 A una solución de 4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (compuesto intermedio 69d) (311 mg, 0,62 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (1,5 ml) se añadió cloruro de acetilo (62 μl, 0,87 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 89 horas y se inactivó con HCl 2 *N* ac. (15 ml). La mezcla se repartió adicionalmente entre H₂O (40 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 45 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro (335 mg, 100 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,49 (s 1H), 7,93 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 6,4, 9,0 Hz, 1H), 4,65 (quint, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,02 (s, 3H).

Ejemplo 70

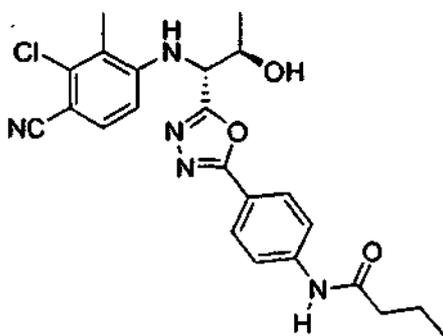
25

N-4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida

A una solución enfriada previamente (-55 °C) de *N*-(4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (246 mg, 0,45 mmol) en THF (20 ml) se añadió TBAF (0,55 ml, 0,55 mmol, solución 1 M en THF) durante 5 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar to 10 °C durante 2,5 h y se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (30 ml). La mezcla resultante se repartió entre H₂O (25 ml) y EtOAc (35 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 60-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (150 mg, 78 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,47 (s 1H), 7,90 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,3, 8,6 Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,51 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H).

Ejemplo 71

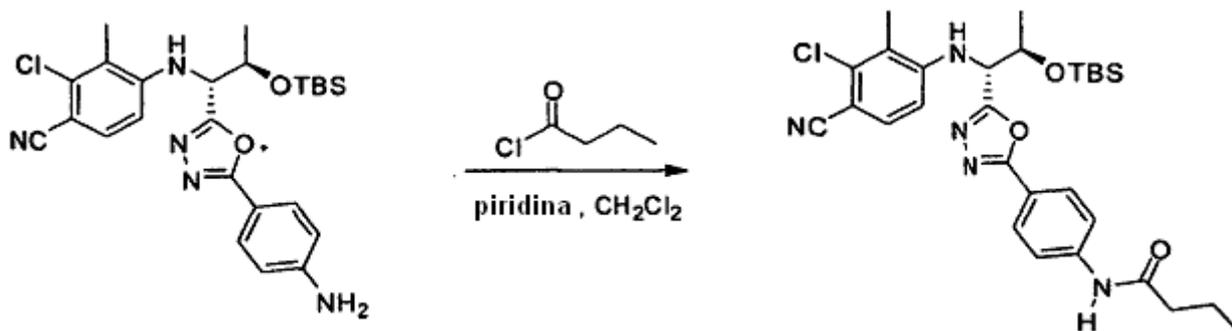
15 ***N*-(4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxi)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)butiramida**



Compuesto Intermedio 71 a

20

***N*-(4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(terc-Butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)butiramida**

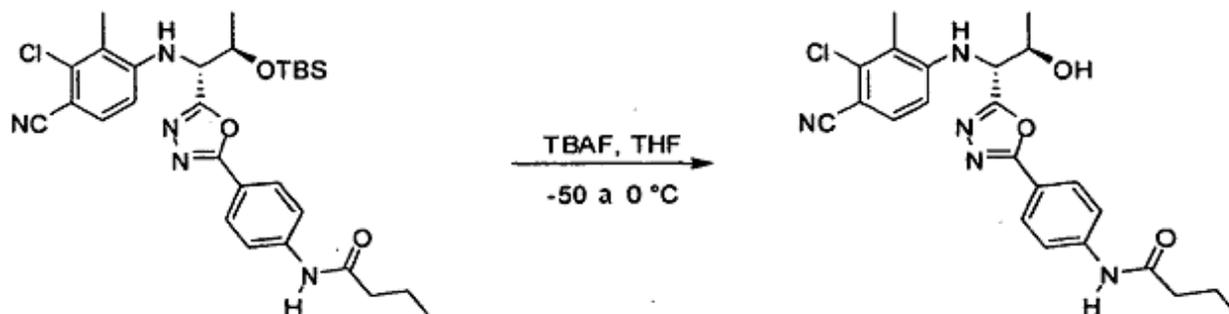


25

A una solución de 4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (compuesto intermedio 69d) (308 mg, 0,62 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (1,5 ml) se añadió cloruro de butirilo (90 μl, 0,87 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 90 horas y se inactivó con HCl 2 *N* ac. (15 ml). La mezcla se repartió adicionalmente entre H₂O (40 ml) y CH₂Cl₂ (35 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 45 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro (352 mg, 100 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,42 (s 1H), 7,93 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 6,5, 9,0 Hz, 1H), 4,66 (quint, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,70 (sextup, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

35

Ejemplo 71

***N*-4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)butiramida**

5

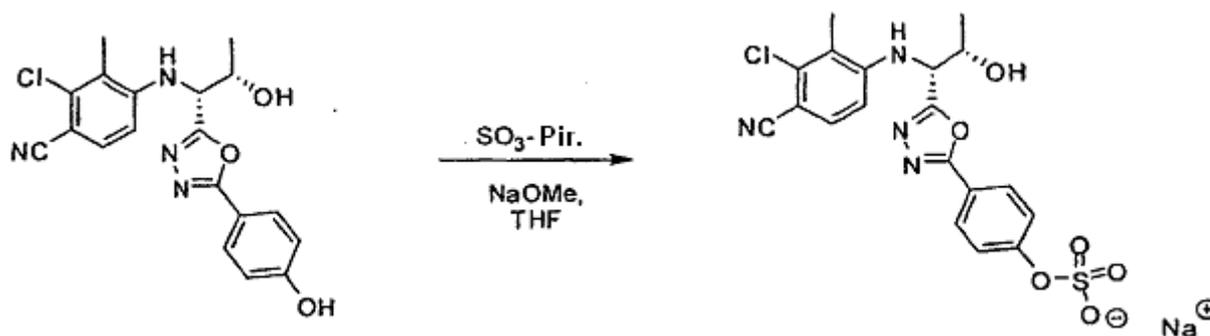
A una solución enfriada previamente (-55 °C) de *N*-4-(5-((1*R*,2*R*)-2-(terc-butildimetilsililoxy)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)butiramida (352 mg, 0,62 mmol) en THF (25 ml) se añadió TBAF (0,74 ml, 0,74 mmol, solución 1 M en THF) durante 5 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 10 °C durante 2,5 h y se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (30 ml). La mezcla resultante se repartió entre H₂O (30 ml) y EtOAc (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (35 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (274 mg, 97 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,41 (s 1H), 7,91 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,87 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 5,5, 8,6 Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,52 (quint, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,69 (sextup, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

10

15

Ejemplo de Referencia 72

20

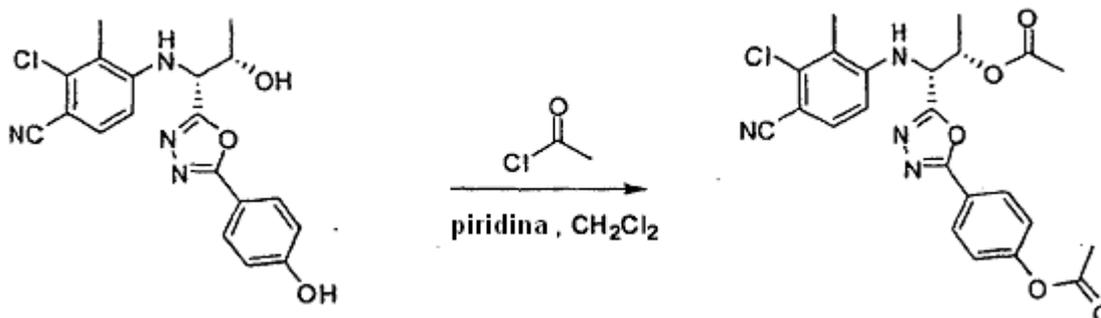
4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil sulfato sódico

25

A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxiifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo (ejemplo 8) (257 mg, 0,67 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió una solución de metóxido sódico (36 mg, 0,67 mmol) en THF (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos trióxido de azufre-piridina (85 mg, 0,53 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 40 minutos, a continuación se repartió entre H₂O (25 ml) y Et₂O (20 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido incoloro (177 mg, 68 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, δ en ppm) 7,88 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 4,3, 8,4 Hz, 1H), 4,40 (tc, *J* = 3,9, 5,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

30

Ejemplo de Referencia 73

Acetato de 4-(5-((1*R*,2*S*)-2-acetoxi-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo

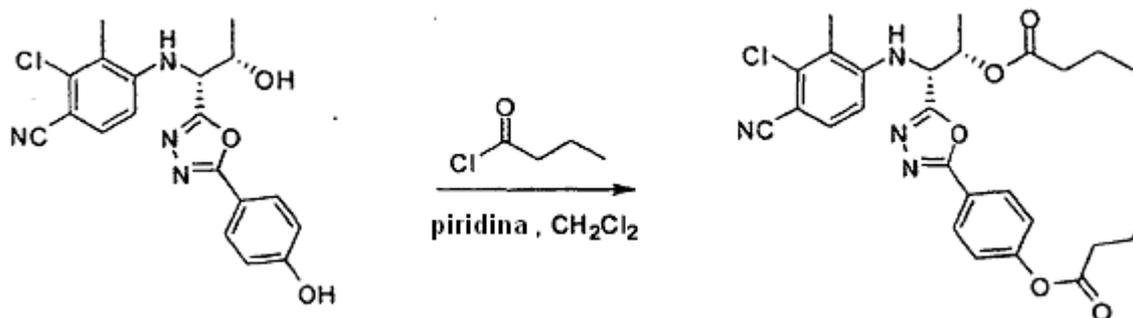
5

A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxyfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo (ejemplo 8) (200 mg, 0,52 mmol) en piridina (1,0 ml) y CH₂Cl₂ (7,0 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,11 ml, 1,56 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 23 h, a continuación se inactivó con HCl acuoso al 10 % (15 ml). La mezcla se repartió entre H₂O (30 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (40 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino (241 mg, 99 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,02 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (dm, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (quint, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 5,9, 8,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 74

Butirato de 4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(butiriloxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo

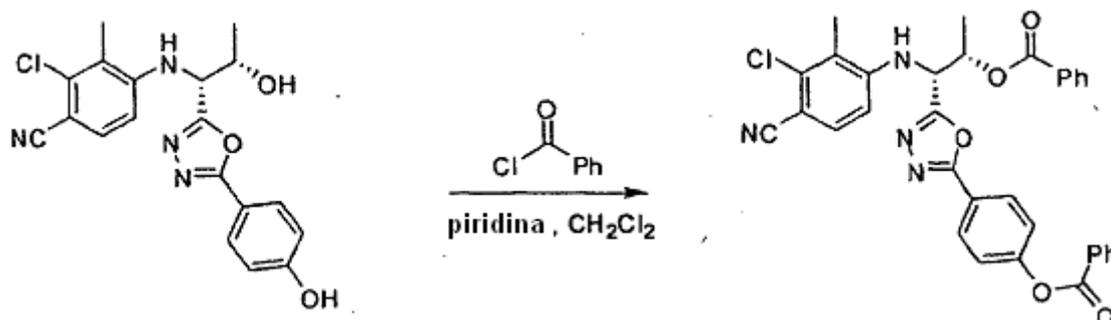
20



A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxyfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo (ejemplo 8) (200 mg, 0,52 mmol) en piridina (1,0 ml) y CH₂Cl₂ (7,0 ml) se añadió cloruro de *n*-butirilo (0,16 ml, 1,56 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 23 h, a continuación se inactivó con HCl acuoso al 10 % (10 ml). La mezcla se repartió entre H₂O (25 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso de color naranja, que se purificó por Cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 15-25 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (194 mg, 71 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,00 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (dm, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (quint, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 5,7, 8,0 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,32 (dt, *J* = 2,6, 7,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,77 (sextup, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,63 (sextup, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

35

Ejemplo de Referencia 75

Benzoato de 4-(S-((1*R*,2*S*)-2-(benzoiloxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo

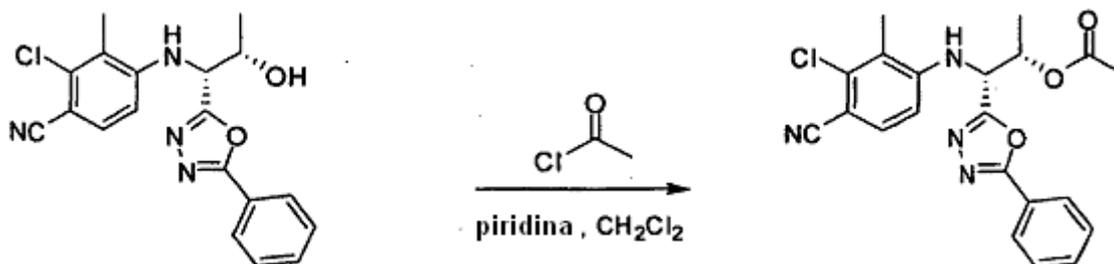
5

A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxyfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo (ejemplo 8) (200 mg, 0,52 mmol) en piridina (1,0 ml) y CH₂Cl₂ (7,0 ml) se añadió cloruro de benzoilo (0,18 ml, 1,56 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 23 h, a continuación se inactivó con HCl acuoso al 10 % (15 ml). La mezcla se repartió entre H₂O (30 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (40 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (252 mg, 82 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 8,00 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,35 (dm, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,82 (quint, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 5,9, 7,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

10

15

20 Ejemplo 76

Acetato de (1*R*,2*S*)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo

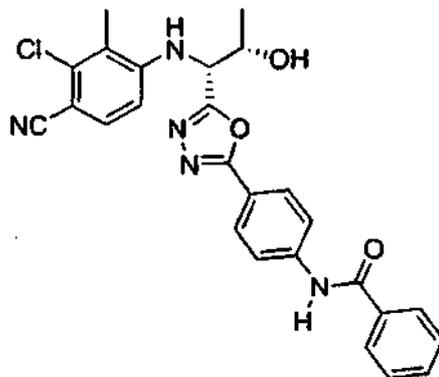
25

A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo (ejemplo 1) (200 mg, 0,54 mmol) en piridina (1,0 ml) y CH₂Cl₂ (7,0 ml) se añadió cloruro de acetilo (58 μl, 0,81 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 48 h, a continuación se inactivó con HCl acuoso al 10 % (15 ml). La mezcla se repartió entre H₂O (25 ml) y CH₂Cl₂ (35 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (40 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30-60 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (217 mg, 98 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,01 (dm, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,58 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 5,9, 8,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

30

35

Ejemplo 77

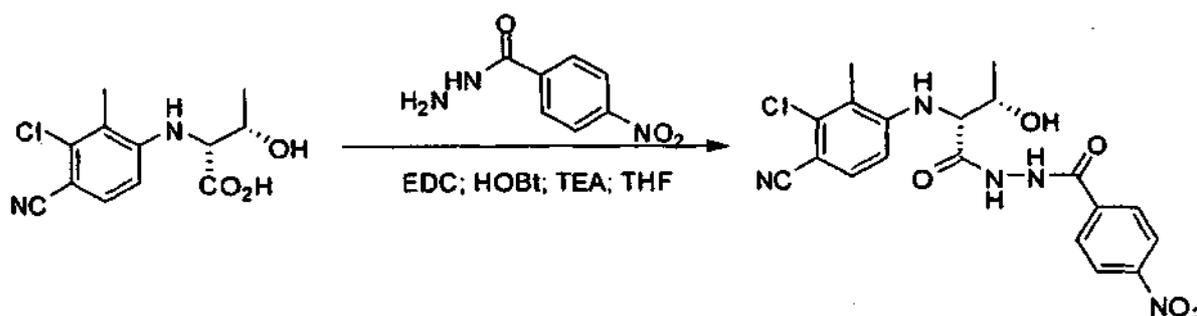
***N*-(4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida**

5

Compuesto Intermedio 77a

***N*-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiбутаноil)-4-nitrobenzohidrazida**

10

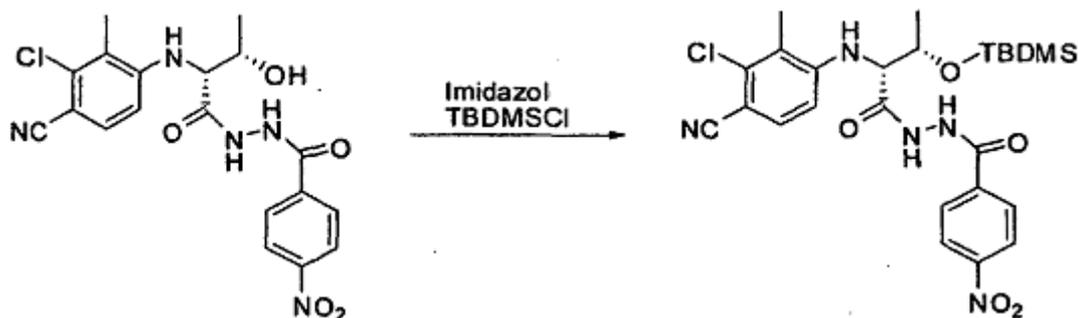


15

Ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiбутаноico (compuesto intermedio 1a) (8,3 g, 30,9 mmol), 4-nitrobenzohidrazida (6,16 g, 34,0 mmol) y THF anhidro (200 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml y la mezcla se enfrió a -50 °C. Se añadió hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (4,2 g, 30,9 mmol) se añadió a la mezcla junto con *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida HCl (7,34 g, 38,3 mmol) a -50 °C seguido de trietilamina (5,3 ml, 38,3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15 °C y se agitó durante 1 h tras lo cual la agitación continuó durante una noche mientras que la mezcla se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 18 h la mezcla se filtró al vacío y el residuo se lavó con THF (50 ml). La solución de THF se concentró hasta aproximadamente 20 ml, tras lo cual se añadió acetato de etilo (200 ml) seguido de agua (100 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para formar un sólido de color amarillo claro como el compuesto del título (15,9 g, 80 %) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,88 (s a, 2H), 8,35 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H).

25

Compuesto Intermedio 77b

***N*-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-nitrobenzohidrazida**

5

N-((2*R*,3*R*)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-nitrobenzohidrazida (2,0 g, 4,63 mmol) se añadió a DMF (100 ml), seguido de la adición de TBDMS-Cl (1,74 g, 11,6 mmol) e imidazol (1,58 g, 23,2 mmol) a 0 °C. La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con la adición de 200 ml de salmuera y se extrajo con EtOAc. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:1) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (780 mg, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,88 (s a, 2H), 8,35 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

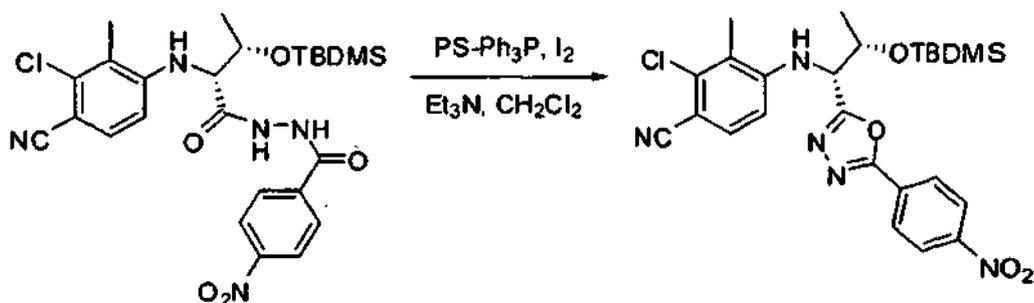
10

15

Compuesto Intermedio 77c

4-(1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

20



N-((2*R*,3*S*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-nitrobenzohidrazida (1,4 g, 2,56 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml y CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió, seguido de I₂ (650 mg, 5,12 mmol), Ph₃P (1,34 g, 5,12 mmol) y Et₃N (1,43 ml, 10,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min, tras lo cual se filtró y el filtrado se lavó con CH₂Cl₂ (50 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ ac. al 10 % (100 ml) (x 2) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:1,5) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (750 mg, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 5,48 (dd, *J* = 1,8, 8,9 Hz, 1H), 5,01-4,92 (m, 1 H), 2,59 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

25

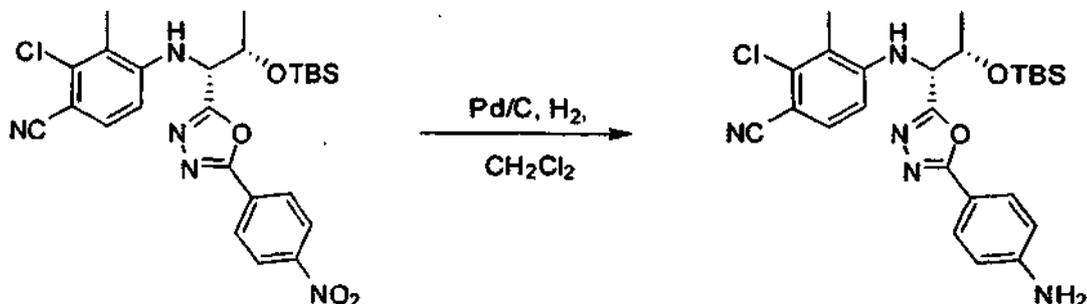
30

35

Compuesto Intermedio 77d

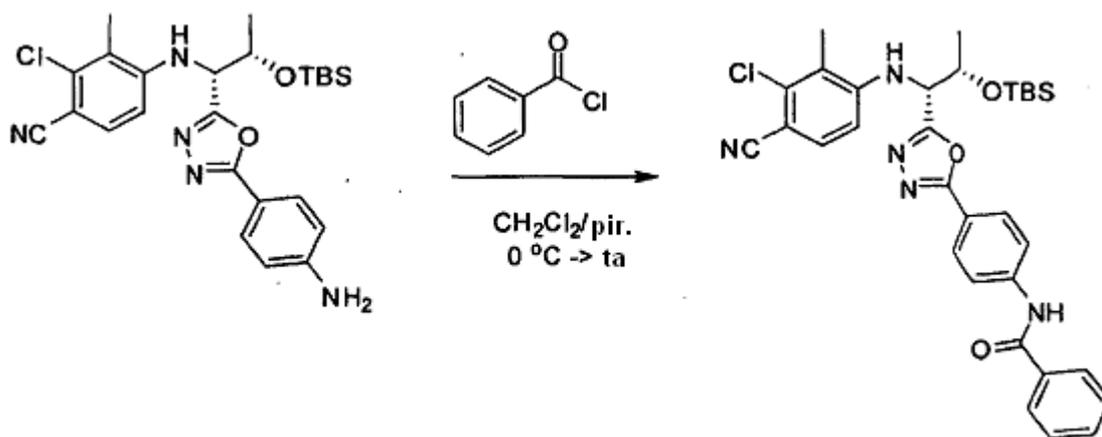
5-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(terc-butildimetilsililo)propilamino)-2-cloro-4-metilbenzonitrilo

5



Una suspensión de 4-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (650 mg, 1,4 mmol), Pd al 10 % en peso sobre carbono activado (303 mg) en CH₂Cl₂ (20 ml) se presurizó con 172 kPa de H₂ y se hizo reaccionar en un agitador Parr durante 4,5 h. La reacción se filtró a través de Celite y se aclaró con CH₂Cl₂ (4 x 40 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo oscuro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (580 mg, 83 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,45 (s, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 5,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,99 (dd, *J* = 1,8, 8,9 Hz, 1 H), 4,76-4,68 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 1,58 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H).

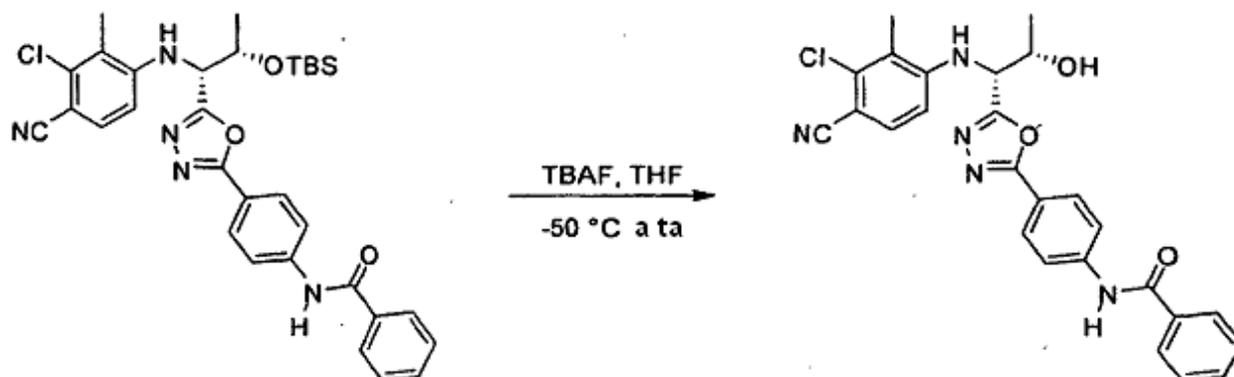
Compuesto Intermedio 77e

20 *N*-(4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-(4-cloro-5-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida:

A una solución enfriada previamente (0 °C) de 5-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(terc-butildimetilsililo)propilamino)-2-cloro-4-metilbenzonitrilo (290 mg, 0,58 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) y piridina (1,2 ml) se añadió, en porciones, cloruro de acetilo (0,34 ml, 2,9 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 23 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl acuoso al 10% (5 ml) y a continuación se añadió H₂O (15 ml). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional (400 mg). RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,94-7,83 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 5,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,99 (dd, *J* = 1,8, 8,9 Hz, 1 H), 4,76-4,68 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,09 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,01 (s, 3 H).

35

Ejemplo 77

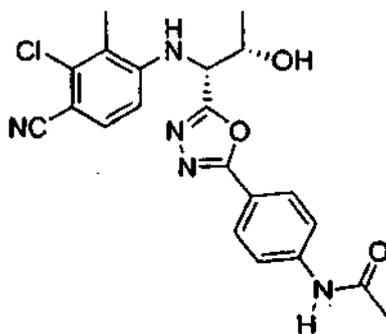
***N*-4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida**

5

A una solución enfriada previamente (-55 °C) de *N*-4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida (100 mg, 0,17 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF (20 µl, 0,20 mmol, solución 1 M en THF) durante 5 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 h y se agitó durante un periodo adicional de 20 minutos antes de su inactivación con NH₄Cl ac. sat. (10 ml). La mezcla resultante se repartió entre H₂O (15 ml) y EtOAc (25 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 60-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (9,3 mg, 11 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,86 (s 1 H), 8,09-7,91 (m, 6H), 7,64-7,42 (m, 4H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 3,7, 8,2 Hz, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,62 (dc, *J* = 3,5, 5,9 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

20

Ejemplo 78

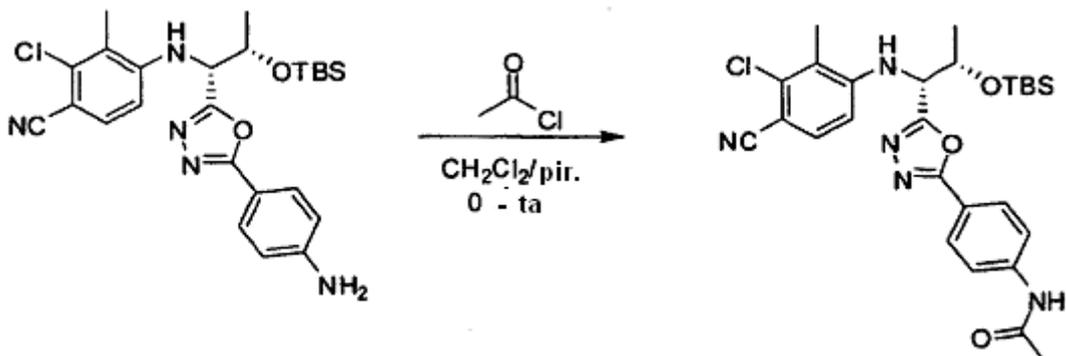
***N*-4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida**

25

Compuesto Intermedio 78a

***N*-(4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-cloro-5-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida:**

5



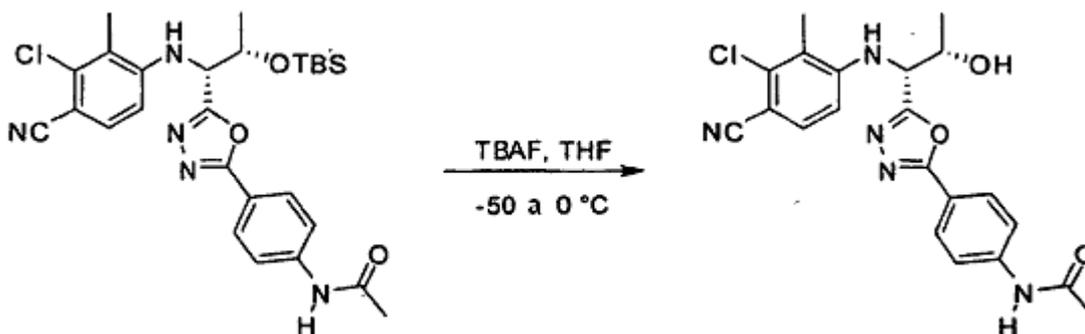
A una solución enfriada previamente (0 °C) de 5-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)propilamino)-2-cloro-4-metilbenzonitrilo (compuesto intermedio 77d) (200 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (4,0 ml) y piridina (1,04 ml) se añadió, en porciones, cloruro de acetilo (0,14 ml, 2,0 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 23 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl acuoso al 10 % (5 ml) y a continuación se añadió H₂O (15 ml). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional (199 mg, 92 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,80 (s a, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 1,8, 8,9 Hz, 1 H), 4,76-4,68 (m, 1H), 2,58 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 1,62 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,07 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H).

10

15

Ejemplo 78

20

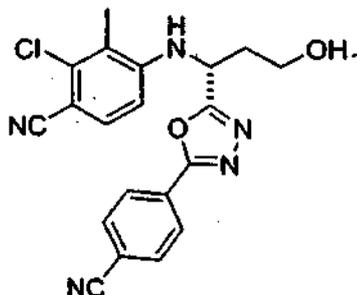
***N*-(4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxipropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida**

A una solución enfriada previamente (-55 °C) de *N*-(4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (216 mg, 0,40 mmol) en THF (20 ml) se añadió TBAF (0,48 ml, 0,48 mmol, solución 1 M en THF) durante 5 minutos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 11 °C durante 3 h y se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (15 ml). La mezcla resultante se repartió entre H₂O (25 ml) y EtOAc (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (150 mg, 88 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,49 (s 1H), 7,90 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,80 (dm, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 3,7, 8,4 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,61 (dc, *J* = 3,5, 5,9 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

30

35

Ejemplo 79

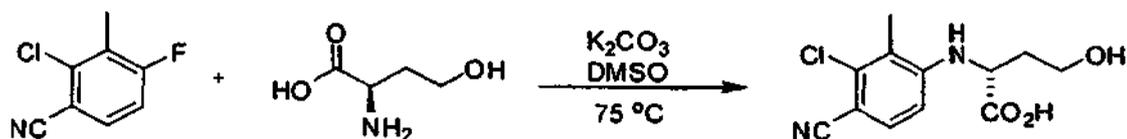
(R)-2-cloro-4-(1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)3-hidroxiopropilamino)3-metilbenzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 79a

Ácido (R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-4-hidroxi-butanoico

10



A una suspensión de D-Homoserina (2,5 g, 20,99 mmol) y K_2CO_3 (5,8 g, 41,98 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió 2-cloro-3-metil-4-fluorobenzonitrilo (3,56 g, 20,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación con ácido cítrico sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con H_2O (3 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (3,39 g, 60 %): RMN 1H (400 MHz, d_6 -acetona, δ en ppm) 7,49 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,06 (d a, $J = 9$ Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 1H) y 2,18-2,09 (m, 1H).

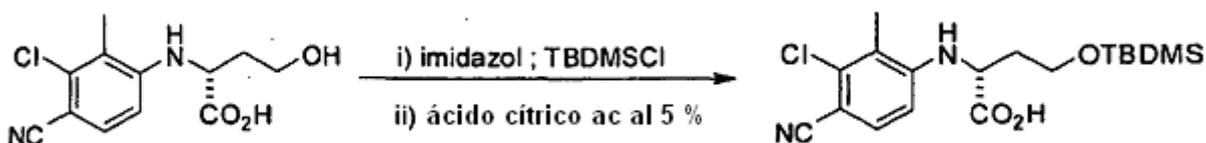
15

20

Compuesto Intermedio 79b

Ácido (R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoico

25

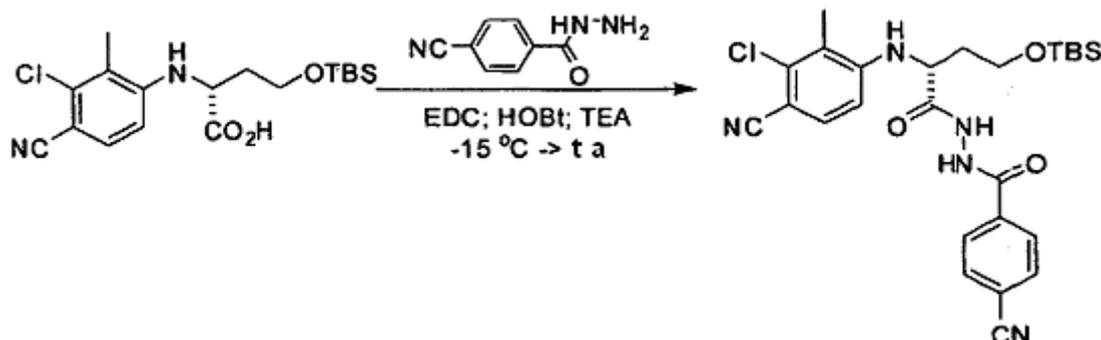


A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética y un tabique se añadió ácido (R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-4-hidroxi-butanoico (1,49 g, 5,55 mmol). Esto se disolvió en DMF seca (68 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se enfrió a 0 °C seguido de la adición de imidazol (3,02 g, 44,36 mmol) y TBDMSCl (4,18 g, 27,75 mmol). Se permitió que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó mediante la adición lenta de cloruro de amonio acuoso (sat) (60 ml). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico acuoso (100 ml) (5 %) (x 2), agua (80 ml) y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida para poner de manifiesto un aceite de color amarillo (4,2 g). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

30

35

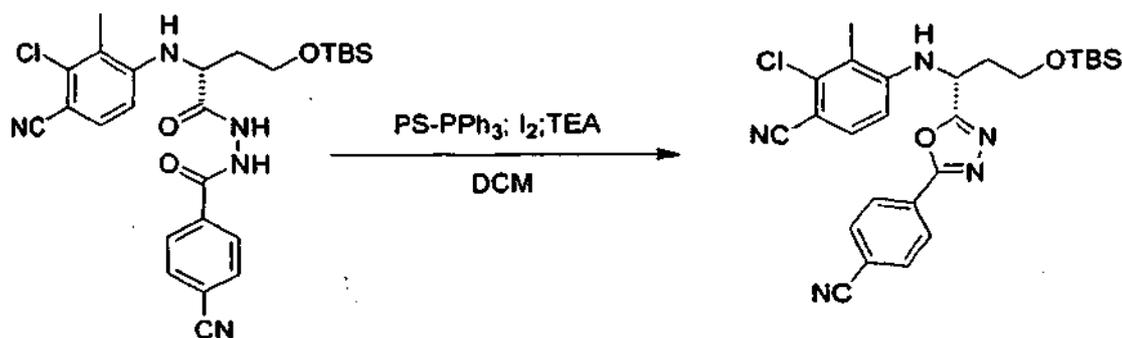
Compuesto Intermedio 79c

(R)-N'-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida

5

Ácido(*R*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoico (840 mg, 2,19 mmol) y 4-cianobenzohidrazida (329 mg, 2,41 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (100 ml) y se enfrió a -15 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron hidroxibenzotriazol (HOBT) (296 mg, 2,19 mmol), TEA (0,458 ml, 3,29 mmol) seguido de Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) (630 mg, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 20 min y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó basándose en TLC, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con agua, ácido cítrico al 5 % seguido de NaHCO₃ al 5 % para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (0,95 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:1) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (605 mg, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 9,78 (s, 2H), 8,03 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,03-3,82 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,04 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,1 (s, 3H) y 0,00 (s, 3H).

20 Compuesto Intermedio 79d

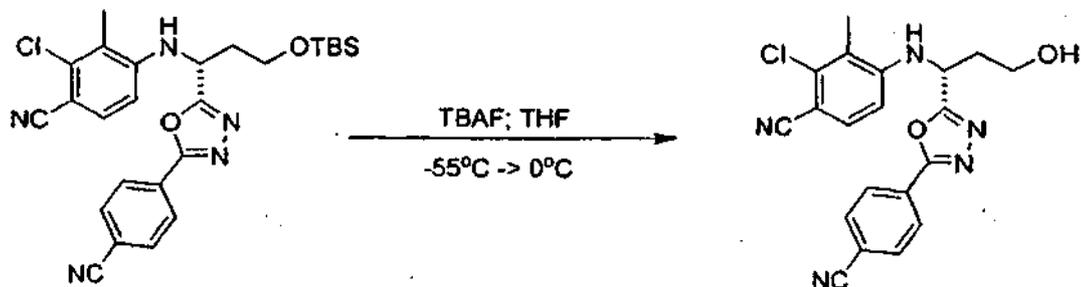
(R)-4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

25

A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética y tabique se añadió trifetilfosfina (unida a polímero, 3,0 mmol/g de carga) (1 g, 3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió cloruro de metileno (60 ml) seguido de la adición de yodo sólido (688 mg, 2,71 mmol). Esto se dejó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 10 min seguido de adición lenta de trietilamina (1 ml, 7,24 mmol). (*R*)-N'-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)butanoil)-4-cianobenzohidrazida (950 mg, 1,81 mmol) se recogió en cloruro de metileno (15 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción agitada. Después de un periodo de 30 min, el polímero sólido se retiró por filtración y se lavó con cloruro de metileno adicional (50 ml). A continuación, el filtrado orgánico se lavó con tiosulfato sódico/agua al 10 % (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 30 ml) y se secó (Na₂SO₄). A continuación, la solución se filtró y se concentró a presión reducida para poner de manifiesto un sólido de color marrón (1,03 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:2) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (900 mg, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,19 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,4 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 2,57-2,40 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 3H) y 0,00 (s, 3H).

40

Ejemplo de Referencia 79

(R)-2-cloro-4-(1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

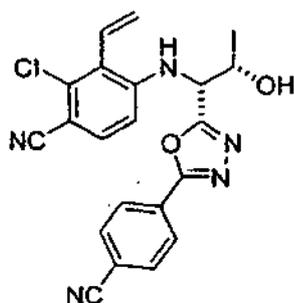
A un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético y un tabique se añadió (*R*)-4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (900 mg, 177 mmol), que a continuación se disolvió en THF anhidro (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -40 °C. A esto se añadió el fluoruro de tetrabutilamonio en forma de una solución 1 M en THF (2,13 ml, 2,13 mmol) produciendo un cambio de color instantáneo a amarillo. A continuación, la mezcla se dejó calentar a -20 °C durante un periodo de 2 h, momento en el que el análisis por TLC sugirió que la reacción era completa. A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida para producir un residuo de color marrón oscuro. Este residuo se recogió en EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. A continuación, la solución se filtró y se concentró a presión reducida usando evaporación rotatoria para poner de manifiesto un sólido de color amarillo (1,08 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:1) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (0,605 mg, 87 %): RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆, δ en ppm) 8,21 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,4 (m, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H), 3,97-3,77 (m, 1H), 2,58-2,38 (m, 2H), 2,37.

10

15

20

Ejemplo de Referencia 80

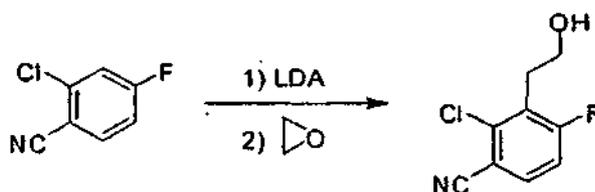
2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-vinilbenzonitrilo

25

Compuesto Intermedio 80a

2-cloro-4-fluoro-3-(2-hidroxietil)benzonitrilo

30



A una solución de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (20,0 g, 128,6 mmol) en THF (200 ml) se añadió LDA (28 % en peso en THF, 71,0 ml, 142,0 mmol) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h, a continuación se añadió óxido de etileno (9,7 ml, 194,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a T. A. gradualmente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa

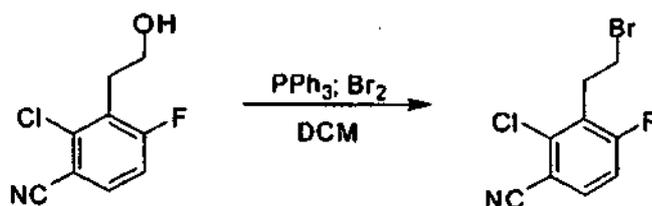
35

saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (400 ml). Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó en columna sobre SiO_2 para dar 2-cloro-4-fluoro-3-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo (17,0 g, 66 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 7,58 (dd, $J = 5,5, 8,6$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H).

5

Compuesto Intermedio 80b

3-(2-bromoetil)-2-cloro-4-fluorobenzonitrilo



10

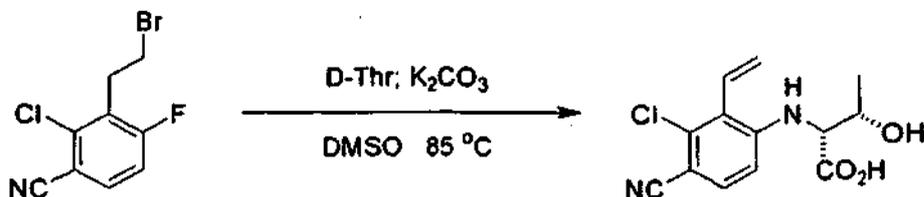
A un matraz de fondo redondo de a 25 ml equipado con un agitador magnético se añadió trifenilfosfina (1,57 g, 6 mmol) y cloruro de metileno (8 ml). Después de la refrigeración la mezcla a -10 °C, bromo (0,28 ml, 5,5 mmol) se añadió gota a gota. Después de 10 min, 2-cloro-4-fluoro-3-(2-hidroxi-etil)benzonitrilo (1 g, 5 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) se añadió y la agitación se continuó durante 20 min mientras que la temperatura interna de la reacción se dejó que se elevara a 15 °C. A continuación, la mezcla se diluyó con hexano (30 ml) y se purificó a través de un tapón de sílice [hexano- Et_2O (20:1) como eluyente]. Los filtrados combinados se concentraron para formar el compuesto del título (1,26 g, 96 %): RMN ^1H (400 MHz, Acetona- d_6 , δ en ppm) 7,92 (dd, $J = 6$ and 9 Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,13 (dt, $J = 2$ and 7 Hz, 2H).

15

20

Compuesto Intermedio 80c

Ácido 2-(3-Cloro-4-ciano-2-vinil-fenilamino)-3-hidroxi-butírico



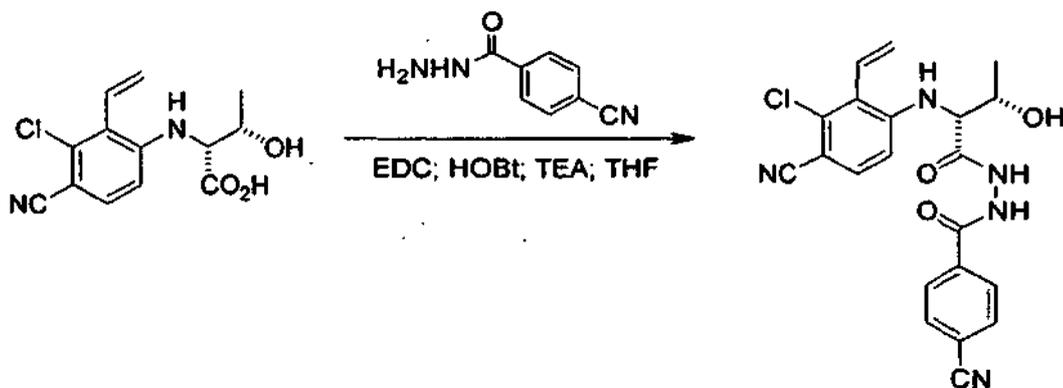
25

A una suspensión de D-Treonina (0,299 g, 2,51 mmol) y K_2CO_3 (1,21 g, 8,72 mmol) en DMSO (24 ml) se añadió 3-(2-Bromo-etil)-2-cloro-4-fluoro-benzonitrilo (572 mg, 2,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La fase acuosa se acidificó a continuación con ácido cítrico sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos posteriores se combinaron, se lavaron con H_2O (3 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (594 mg, 97 %): RMN ^1H (400 MHz, d_6 -acetona, δ en ppm) 7,48 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 12$ y 18 Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,88 (dd, $J = 2$ y 12 Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 2$ and 18 Hz, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,23-4,21 (m, 1H), y 1,24 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

30

35

Compuesto Intermedio 80d

N'-[2-(3-Cloro-4-ciano-2-vinil-fenilamino)-3-hidroxi-butiril]-hidrazida del ácido 4-ciano-benzoico

5

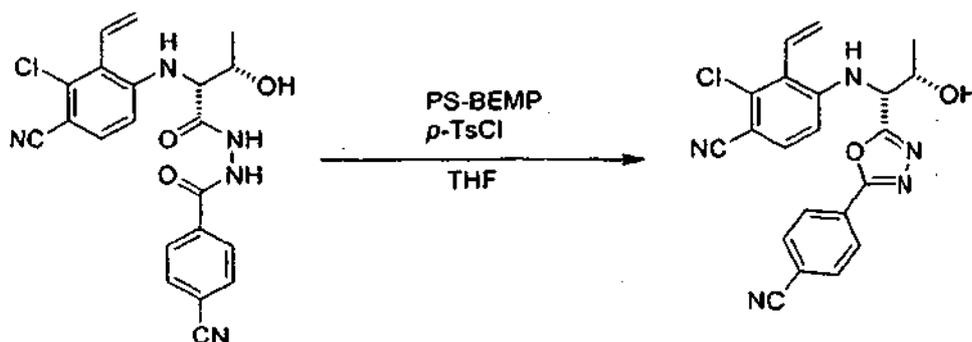
Ácido 2-(3-Cloro-4-ciano-2-vinil-fenilamino)-3-hidroxi-butírico (690 mg, 3,8 mmol) y 4-cianobenzohidrazida (673 mg, 4,18 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (100 ml) y se enfrió a 15 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron hidroxibenzotriazol (HOBT) (514 mg, 3,8 mmol), TEA (0,8 ml, 5,7 mmol) seguido de Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) (1,09 g, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 20 min y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó basándose en TLC, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con ácido cítrico al 5 % (2 x 60 ml), NaHCO₃ al 5 % (2 x 60 ml) seguido de agua (60 ml) y después se secó (Na₂SO₄) para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (0,79 g, 49 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,92 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 12 y 18 Hz), 5,99 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 2 y 12 Hz, 2H), 5,64 (dd, J = 2 y 18 Hz), 4,29 - 4,22(m, 1H), 4,01 - 3,99 (m, 1H) y 1,20 (d, J = 7 Hz, 3H).

10

15

Ejemplo de Referencia 80

20

2-cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-vinilbenzonitrilo

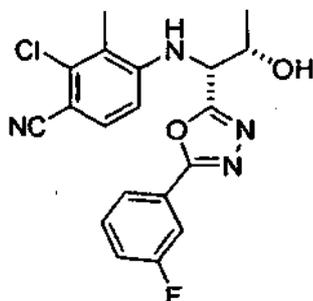
25

A una solución de N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-vinilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-4-cianobenzohidrazida (0,79 g, 1,86 mmol) en THF anhidro (200 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (3 mmol de base/g) (2,54 g, 5,59 mmol) seguido de cloruro de *para*-tolueno sulfonilo (*p*-TSCl) (355 mg, 1,86 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró con succión, a continuación el residuo se lavó con acetona (300 ml) seguido de metanol (300 ml) y a continuación se concentró para formar un aceite de color amarillo (0,92 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (3:2) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (86 mg, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 8,20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 12 y 18 Hz), 6,22 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 2 y 12 Hz) 5,84 (dd, J = 2 and 18 Hz), 5,19 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H) y 1,20 (d, J = 7 Hz, 3H).

30

35

Ejemplo 81

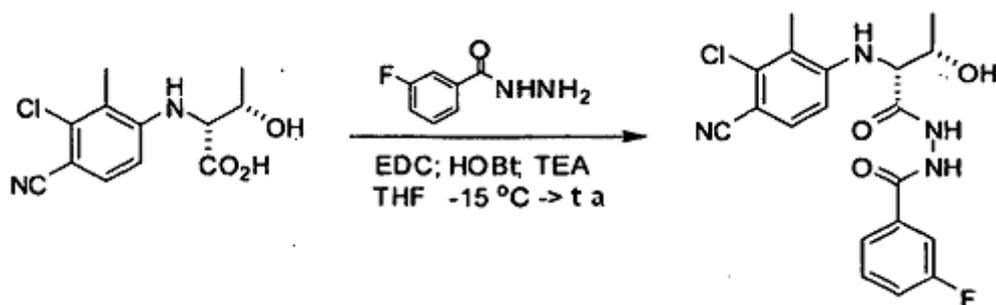
2-cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-, hidroxipropilamino)-3-metilbenzonitrilo

5

Compuesto Intermedio 81 a

N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-3-fluorobenzohidrazida

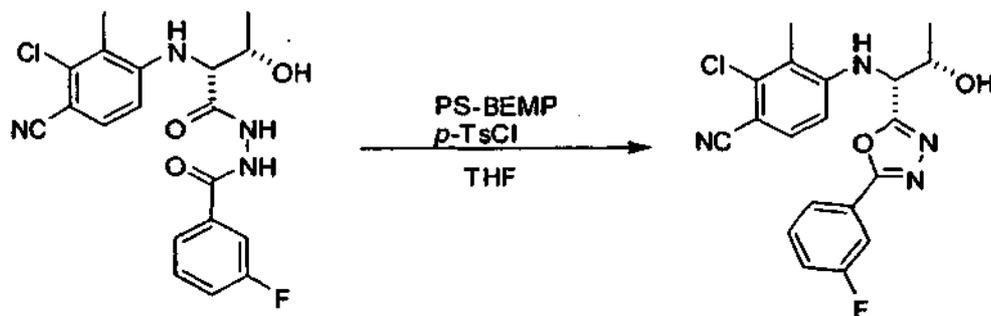
10



Ácido (2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoico (compuesto intermedio 1a) (2 g, 7,44 mmol) y 3-Fluorobenzohidrazida (1,26 g, 8,19 mmol) se mezclaron en conjunto en THF (100 ml) y se enfrió a -15 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla de reacción enfriada previamente se añadieron hidroxibenzotriazol (HOBT) (1,0 g, 7,44 mmol), TEA (1,56 ml, 11,16 mmol) seguido de Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) (2,14 g, 11,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 20 min y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó basándose en TLC, la urea se retiró por filtración y la solución se lavó con ácido cítrico al 5 % (2 x 80 ml), NaHCO₃ al 5 % (2 x 80 ml) seguido de agua (80 ml) y después se secó (Na₂SO₄) para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (2,75 g, 91 %): RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 9,84 (s a, 2H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,79 (s a, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,36 (s, 3H) y 1,36 (d, J = 6,5 Hz).

25

Ejemplo 81

2-cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-propilamino)-3-metilbenzonitrilo

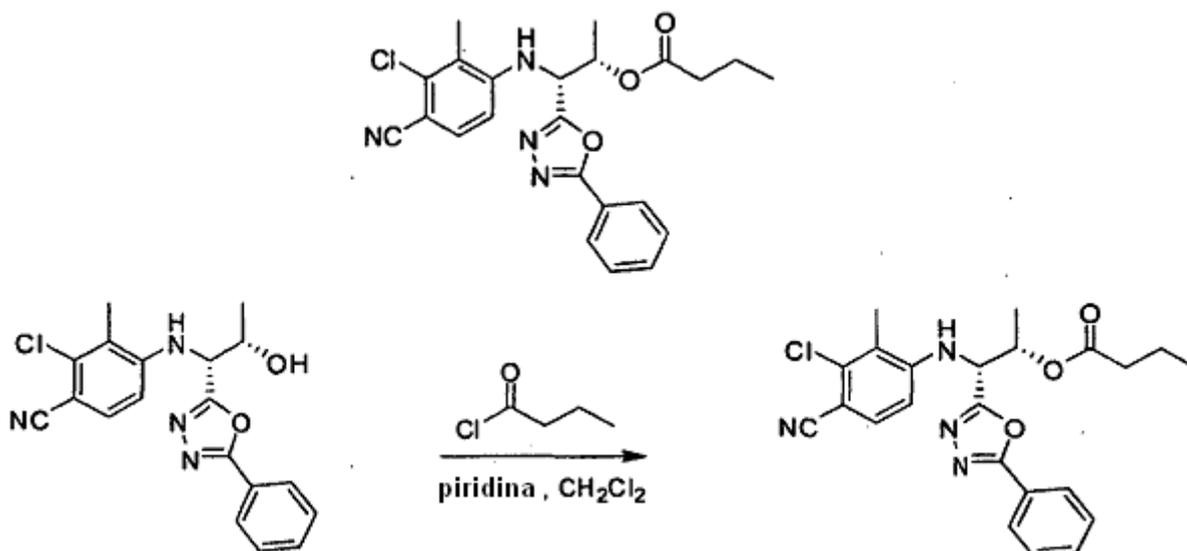
30

A una solución de N'-((2R,3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi-butanoil)-3-fluorobenzohidrazida (1 g, 2,47 mmol) en THF anhidro (15 ml) a temperatura ambiente se añadió 2-terc-butilamino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina sobre poliestireno (3 mmol de base/g) (3,37 g, 7,41 mmol) seguido de cloruro de *para*-

tolueno sulfonilo (p-TsCl) (471 mg, 2,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró con succión, a continuación el residuo se lavó con acetona (300 ml) seguido de metanol (300 ml) y a continuación se concentró para formar un aceite de color amarillo (0,968 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EtOAc-hexanos (1:1) como eluyente] proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (101 mg, 10 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona, δ en ppm) 7,86-7,83 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 2,41 (s, 3H) y 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz).

Ejemplo 82

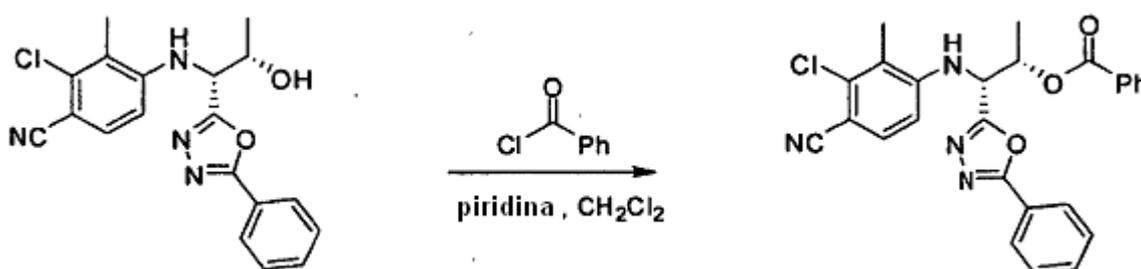
Butirato de (1*R*,2*S*)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo



A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo (200 mg, 0,54 mmol) en piridina (1,0 ml) y CH₂Cl₂ (7,0 ml) se añadió cloruro de *n*-butirilo (84 μl, 0,81 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 60 h, a continuación se inactivó con HCl acuoso al 10 % (10 ml). La mezcla se repartió entre H₂O (25 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (30 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso de color naranja, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 15-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (231 mg, 97 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7,99 (td, *J* = 1,4, 8,8 Hz, 2H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,59 (quint, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 5,9, 7,8 Hz, 1H), 2,34 (dt, *J* = 2,3, 7,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,64 (sextup, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 83

Benzoato de (1*R*,2*S*)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo



A una solución de 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo (200 mg, 0,54 mmol) en piridina (1,0 ml) y CH₂Cl₂ (7,0 ml) se añadió cloruro de benzoilo (94 μl, 0,81 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 60 h, a continuación se inactivó con HCl acuoso al 10 %

(15 ml). La mezcla se repartió entre H₂O (35 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (35 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (225 mg, 88 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8,05 (dm, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,91 (dm, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,62 (tt, *J* = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 7,55-7,41 (m, 5H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,81 (quint, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 5,9, 7,4 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

- 5
10 Los datos de unión que se muestran en la tabla 1 (a continuación) son a partir del resultado de una sola o múltiples determinaciones basado en el mismo compuesto. Cuando se han adquirido puntos de datos múltiples, el valor indicado es el promedio de las determinaciones múltiples.

Tabla 1 Compuesto AR-Afinidad de Unión

Compuesto	Cl ₅₀ de Unión (nM)
Ejemplo 1	3
Ejemplo 2	5
Ejemplo 3	6
Ejemplo 4	11
Ejemplo 5	50
Ejemplo 6	16
Ejemplo 7	0,4
Ejemplo 8	15
Ejemplo 9	10
Ejemplo 10	15
Ejemplo 11	12
Ejemplo 12	300
Ejemplo 13	5
Ejemplo 14	17
Ejemplo 15	0,5
Ejemplo 16	35
Ejemplo 17	10
Ejemplo 18	60
Ejemplo 19	19
Ejemplo 20	15
Ejemplo 21	3
Ejemplo 22	2
Ejemplo 23	0,7
Ejemplo 24	200
Ejemplo 25	258
Ejemplo 26	10
Ejemplo 27	10
Ejemplo 28	16
Ejemplo 29	0,03
Ejemplo 30	0,3
Ejemplo 31	5,9

ES 2 488 990 T3

Ejemplo 32	2
Ejemplo 33	15
Ejemplo 34	4
Ejemplo 35	0,2
Ejemplo 36	12
Ejemplo 37	0,2
Ejemplo de Referencia 38	60
Ejemplo 39	0-1
Ejemplo 40	0,2
Ejemplo 41	0,02
Ejemplo 42	9
Ejemplo de Referencia 43	3
Ejemplo 44	5
Ejemplo 45	470
Ejemplo 46	6
Ejemplo 47	1
Ejemplo 48	> 1000
Ejemplo 49	2
Ejemplo 50	5
Ejemplo 51	600
Ejemplo 52	9
Ejemplo 53	1
Ejemplo 54	1
Ejemplo 55	11
Ejemplo 56	10
Ejemplo 57	11
Ejemplo 58	10
Ejemplo 59	> 1000
Ejemplo 60	8
Ejemplo 61	1
Ejemplo 62	15
Ejemplo 63	1
Ejemplo 64	1
Ejemplo 65	1
Ejemplo de Referencia 66	430
Ejemplo de Referencia 67	246
Ejemplo 68	12
Ejemplo 69	> 1000
Ejemplo 70	4
Ejemplo 71	280

Ejemplo de Referencia 72	780
Ejemplo de Referencia 73	nd
Ejemplo de Referencia 74	nd
Ejemplo de Referencia 75	nd
Ejemplo 76	nd
Ejemplo 77	1000
Ejemplo 78	1
Ejemplo de Referencia 79	2
Ejemplo de Referencia 80	1
Ejemplo 81	2
Ejemplo 82	nd
Ejemplo 83	nd

Actividad *in vivo* - Ensayo de Herschberger en Ratas

5 La utilidad *in vivo* de los compuestos de la presente invención se puede demostrar a través del uso de diversos modelos animales *in vivo* que incluyen el ensayo de Herschberger. Los datos seleccionados a partir de los ejemplos 1 y 3 se muestran en la Tabla 2 que sigue a continuación:

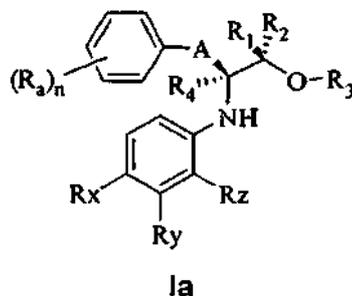
Tabla 2 Ensayo de Herschberger en Ratas

Ejemplo	Dosis	Próstata	Vesícula seminal	LABC
1	10 mg/kg (po)	46 %	69 %	85 %
3	10 mg/kg (po)	43 %	37 %	99 %

10 Todos, próstata, vesícula seminal y bulbo cavernoso elevador del ano (LABC) se representan como % con respecto al tratamiento simulado. Después del sacrificio, los pesos de los órganos de las ratas castradas, jóvenes tratadas con el compuesto durante 4 días se comparan con los animales operados con el tratamiento simulado. Los compuestos preferentes de la presente invención demuestran una mayor estimulación del músculo elevador del ano con respecto a próstata y/o vesículas seminales.

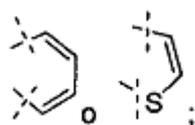
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I:

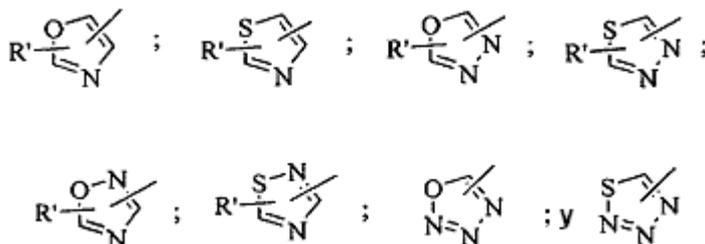


5 en la que:

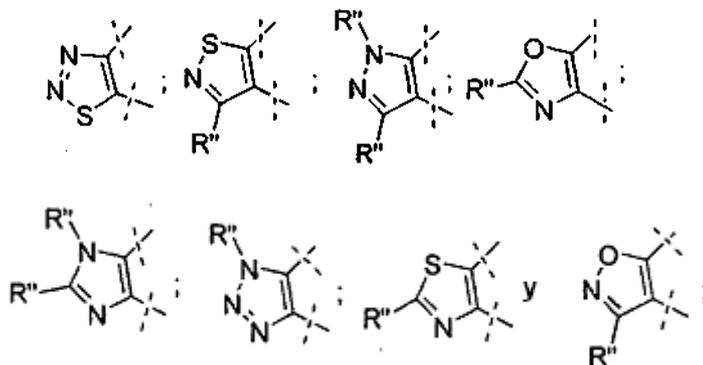
- R_x es CN, Cl, Br, NO₂ o R_{x1};
- R_y es CH₃, CF₃ o halógeno;
- 10 R_z es H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, NO₂, NH₂, OMe, halógeno u OH; o
- R_y y R_z en conjunto forman



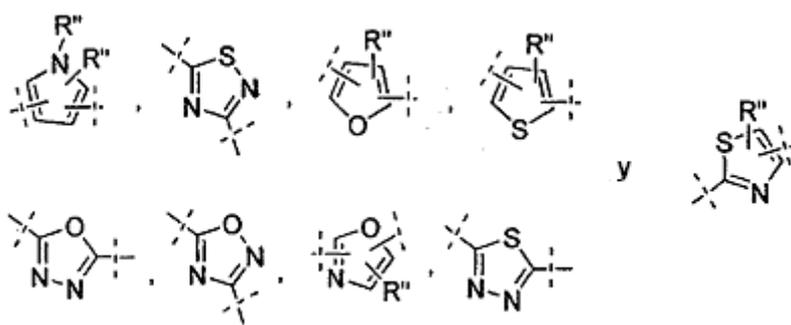
15 R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, seleccionando dicho heteroarilo entre:



20 R' es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, CF₃ o halógeno; o
R_x y R_y junto con el grupo fenilo al que están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionado entre:



25 en los que cada R'' es independientemente hidrógeno, CF₃ o alquilo C₁₋₂;
A es un heteroarilo de cinco miembros seleccionado entre



5 cada R_a se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, OH y heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, CN, - $N(R_b)C(O)O$ alquilo C_{1-6} , - $N(R_b)C(O)O$ fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, halógeno, OH, alquilo C_{1-3} y O-alquilo C_{1-3} , - $N(R_b)C(O)$ alquilo C_{1-6} , - $N(R_b)C(O)$ fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre CN, halógeno, OH, alquilo C_{1-3} y O-alquilo C_{1-3} , $NR_bR_{b'}$, haloalquilo C_{1-4} , halógeno, OH, O-alquilo C_{1-3} , O-haloalquilo C_{1-3} , OSO_2 -fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo y $S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-3} ;

10 R_b y $R_{b'}$ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ; n es 0, 1, 2 o 3;

R_1 y R_2 cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o fenilo;

15 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{2-4} , bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre: halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3 , $C(O)$ -alquilo C_{1-6} y $C(O)$ fenilo;

R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R_x es CN; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que:

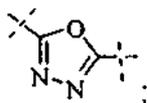
R_y es CF_3 o Cl; preferentemente en el que R_y es Cl; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

R_z es H, CH_3 , CF_3 o Cl; preferentemente en el que R_z es CH_3 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

A es



40 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R_a es OH, CN, OMe, OCF_3 , SO_2CH_3 o halógeno; n es 1; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

n es 0; o
sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R₄ es H, CH₃ o CH₂CF₃; preferiblemente en el que R₄ es H; o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, CH₃ o CF₃, en donde:

al menos uno de R₁ y R₂ no es H; o
sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente en donde:

15

R₁ es H; y
R₂ es CH₃; o
sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o preferentemente en donde:

20

R₁ es CH₃;
R₂ es H; o
sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o preferentemente en donde:

25

R₁ es H;
R₂ es CF₃; o
sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o preferentemente en donde:

30

R₁ es CF₃;
R₂ es H; o
sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

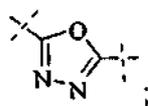
35

R₃ es H; o
sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

40

R_x es CN;
R_y es CF₃ o Cl;
R_z es CH₃, Cl o CF₃;
A es



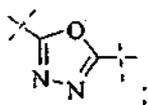
45

R_a se selecciona entre halógeno, CN, OCH₃ u OH;
n es 0 o 1;
R₁ es CH₃, CF₃ o H;
R₂ es CH₃, CF₃ o H;
R₃ es H;
R₄ es H, CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CF₃; o
sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente en donde:

50

55

R_x es CN;
R_y es Cl;
R_z es CH₃;
A es



R_a se selecciona entre halógeno, CN, OCH₃ u OH;

n es 0 o 1;

5 R₁ es H o CH₃;

R₂ es H o CH₃;

R₃ es H;

R₄ es H; y

sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde:

10

al menos uno de R₁ y R₂ no es H.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre los siguientes:

- 15 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 20 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(5-(3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(5-(4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 25 2-Cloro-3-etil-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo;
 4-(((1R,2S)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-1-naftonitrilo;
 (R)-2-Cloro-4-(2-hidroxi-2-metil-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 (R)-2-Cloro-4-(1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 30 4-(((1R,2S)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo);
 (R)-2-Cloro-4-(2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 35 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((R,2S)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 40 2-Cloro-4-((1R,2R)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 45 4-(((1R,2R)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo);
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2,3-Dicloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo;
 2,3-Dicloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)benzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 50 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-feniloxazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 55 4-(((1R,2S)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo);
 4-(((1R,2R)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo);
 4-(((1R,2S)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo);
 2-Cloro-4-((1R,2R)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-benzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)-3-etilbenzonitrilo;
 60 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-2-hidroxi-1-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1R,2S)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-1-propilamino)benzonitrilo;

- 4-(((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-1-naftonitrilo;
 4-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-1-naftonitrilo;
 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(1*H*-Pirazol-1-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-cloro-3-metil-benzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-etilbenzonitrilo;
 5 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3,4-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo;
 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 (*R*)-2-Cloro-4-(1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxi-etilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 4-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-1-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 10 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo;
 4-(((1*R*,2*R*)-1-(5-(4-Cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo;
 4-(((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo;
 4-(((1*R*,2*S*)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo;
 15 4-(((1*R*, 2*R*)-1-(5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo;
 4-(((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)benzo[b]tiofeno-7-carbonitrilo;
 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)propilamino)-3-metil-benzonitrilo;
N-(4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida;
N-(4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(5-((1*R*,2*R*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)butiramida;
 20 Acetato de (1*R*,2*S*)-1-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo;
N-(4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzamida;
N-(4-(5-((1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-2-hidroxiopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida;
 2-Cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo;
 Butirato de (1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo;
 25 y
 Benzoato de (1*R*,2*S*)-1-(3-Cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

- 30 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-cloro-4-((1*R*,2*S*)-1-(5-(4-cianofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-hidroxiopropilamino)-3-metilbenzonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior.
- 35 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 15. Un método no médico para modular un receptor de andrógenos en una célula, que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o la composición de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 16. Un método no médico para identificar un compuesto capaz de modular un receptor de andrógenos que comprende poner en contacto una célula que expresa un receptor de andrógenos con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y controlar el efecto del compuesto sobre la célula.
- 50 17. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición farmacéutica de la reivindicación 14, para uso en el tratamiento de sarcopenia, debilidad, esclerosis múltiple, osteoporosis, anemia, deterioro cognitivo, distrofia muscular, poco apetito, peso corporal bajo, anorexia nerviosa, acné, seborrea, síndrome de ovario poliquístico, pérdida del cabello, debilidad por SIDA, síndrome de fatiga crónica, estatura baja, niveles de testosterona bajos, disminución de la libido, hipertrofia de próstata benigna, infertilidad, disfunción eréctil, sequedad vaginal, síndrome premenstrual, síntomas postmenopáusicos, terapia de reemplazo de hormonas femeninas, terapia de reemplazo de hormonas masculinas, depresión, diabetes de tipo II, trastornos del estado del ánimo, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, trastornos neurodegenerativos, demencia de Alzheimer, trastorno de déficit de atención, demencia senil, enfermedad arterial coronaria, hirsutismo, dolor, mialgia, infarto de miocardio, ictus, trastornos de coagulación, tromboembolismos, trastorno cardíaco congestivo, sensibilidad a la insulina baja, baja utilización de glucosa, azúcar en sangre elevado, trasplante de órganos, síndrome metabólico, diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, lesión dental, enfermedad dental, enfermedad periodontal, enfermedad hepática, trombocitopenia, afecciones por hígado graso, endometriosis, bochornos, sofocos, alteración vasomotora, trastornos por estrés, enanismo, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal, trastornos de piel fina, letargia, osteopenia, diálisis, síndrome del colon irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedades o trastornos del tejido conectivo, lesiones, quemaduras, traumatismo, heridas, fracturas óseas, aterosclerosis, caquexia, caquexia por cáncer y obesidad en un mamífero.
- 60 18. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición farmacéutica de la reivindicación 14 para uso en el tratamiento del
- 65

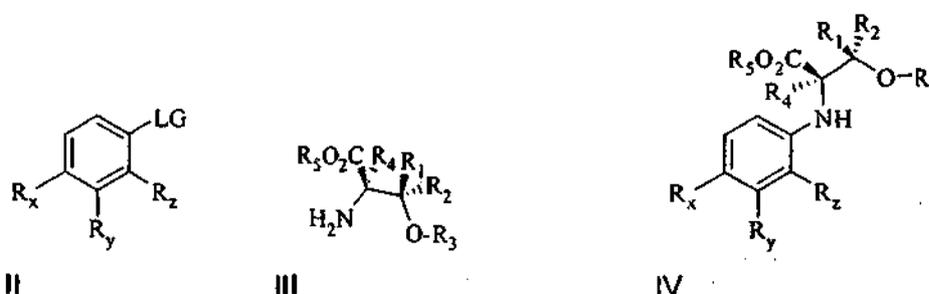
cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cuello del útero, cáncer hepatocelular, linfoma, neoplasia endocrina múltiple, cáncer vaginal, cáncer renal, cáncer de tiroides, cáncer de testículos, leucemia y cáncer de ovarios en un mamífero.

5 19. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 o la composición de la reivindicación 14, en la
 10 preparación de un medicamento para el tratamiento de sarcopenia, debilidad, esclerosis múltiple, osteoporosis, anemia, deterioro cognitivo, distrofia muscular, poco apetito, peso corporal bajo, anorexia nerviosa, acné, seborrea, síndrome de ovario poliquístico, pérdida del cabello, debilidad por SIDA, síndrome de fatiga crónica; estatura baja, niveles de testosterona bajos, disminución de la libido, hipertrofia de próstata benigna, infertilidad, disfunción eréctil,
 15 sequedad vaginal, síndrome premenstrual, síntomas postmenopáusicos, terapia de reemplazo de hormonas femeninas, terapia de reemplazo de hormonas masculinas, depresión, diabetes de tipo II, trastornos del estado del ánimo, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, trastornos neurodegenerativos, demencia de Alzheimer, trastorno de déficit de atención, demencia senil, enfermedad arterial coronaria, hirsutismo, dolor, mialgia, infarto de miocardio, ictus, trastornos de coagulación, tromboembolismos, trastorno cardiaco congestivo, sensibilidad a la insulina baja, baja utilización de glucosa, azúcar en sangre elevado, hipercolesterolemia, trasplante de órganos, síndrome metabólico, diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, lesión dental, enfermedad dental, enfermedad periodontal, enfermedad hepática, trombocitopenia, afecciones por hígado graso, endometriosis, bochornos, sofocos, alteración vasomotora, trastornos por estrés, enanismo, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal, trastornos de piel fina, letargia,
 20 osteopenia, diálisis, síndrome del colon irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedades o trastornos del tejido conectivo, lesiones, quemaduras, traumatismo, heridas, fracturas óseas, aterosclerosis, caquexia, caquexia por cáncer y obesidad.

20. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 o la composición de la reivindicación 14, en la
 25 preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cuello del útero, cáncer hepatocelular, linfoma, neoplasia endocrina múltiple, cáncer vaginal, cáncer renal, cáncer de tiroides, cáncer de testículos, leucemia y cáncer de ovarios.

21. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV, que comprende:

30 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para producir un compuesto de fórmula IV:



35 en las que:

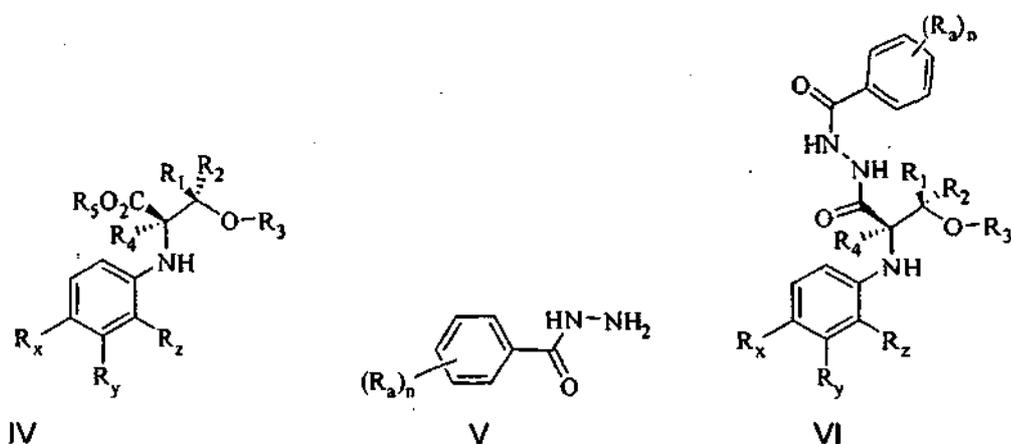
40 R_x , R_y , R_z , R_1 , R_2 y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido en la reivindicación 1;
 LG es un grupo saliente;
 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -
 45 alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} , y OCF_3 , acilo C_{1-6} , benzoílo y $SiR_aR_bR_c$, en donde R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo; y
 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;
 o sales del mismo.

22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21 en el que dicha reacción se produce en presencia de una base.

23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21 en el que dicho LG se selecciona entre F, Cl, N_2^+ , OSO_2CF_3 y OSO_2Ph , en donde dicho Ph está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-4} o halógeno, preferentemente en el que dicho LG es F.

24. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI, que comprende:

55 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V para producir un compuesto de fórmula VI



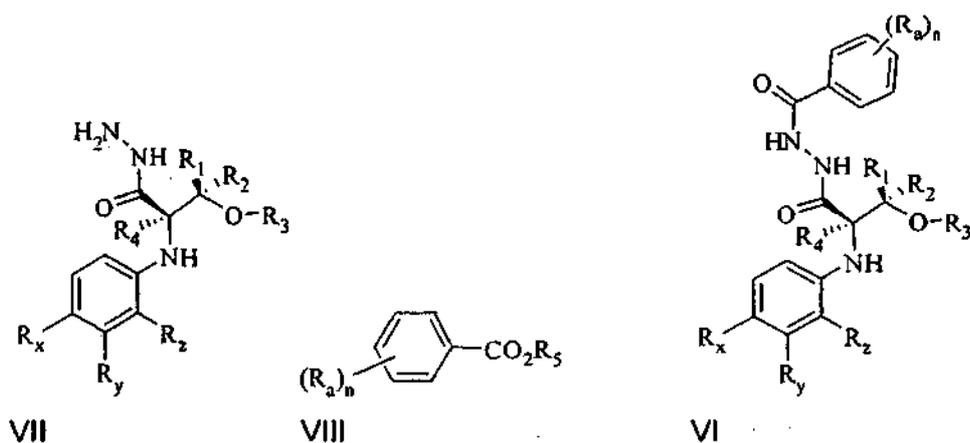
en las que:

- 5 R_x , R_y , R_z , (R_a) , n , R_1 , R_2 y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido en la reivindicación 1,
 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -
 10 2alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3 , acilo C_{1-6} , benzoílo o $SiR_aR_bR_c$ en donde R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo;
 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;
 o sales del mismo.

25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24 en el que R_5 es hidrógeno y dicha reacción se produce en presencia de un reactivo de acoplamiento.

26. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI, que comprende:

- 20 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII para producir un compuesto de fórmula VI

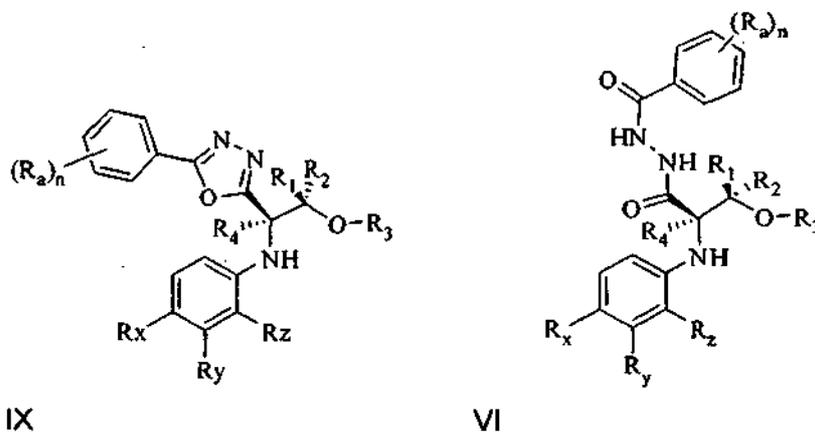


en las que:

- 25 R_x , R_y , R_z , (R_a) , n , R_1 , R_2 , y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido en la reivindicación 1,
 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -
 30 2alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3 , acilo C_{1-6} , benzoílo y $SiR_aR_bR_c$, en donde R_a , R_b y R_c son cada una independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo;
 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;
 o sales del mismo.

27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 26 en el que R₅ es hidrógeno y dicha reacción es una reacción de acoplamiento.

28. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IX que comprende la deshidratación del compuesto de fórmula VI



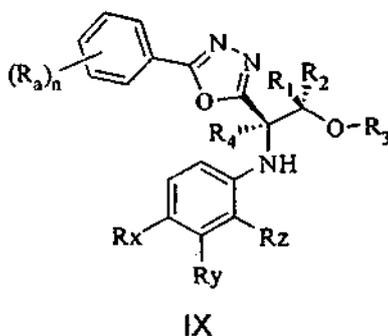
en las que:

R_x, R_y, R_z, (R_a), n, R₁, R₂, y R₄ son cada uno independientemente tal como se han definido en la reivindicación 1,

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₃, bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₃, S(O)₀₋₂fenilo, O-alquilo C₁₋₈ y OCF₃, acilo C₁₋₆, benzoílo y SiR_aR_bR_c, en donde R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo; o sales del mismo.

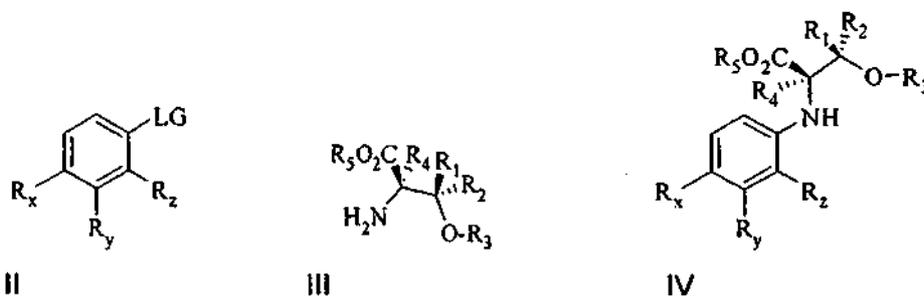
29. El proceso de acuerdo con la reivindicación 28 en el que dicha deshidratación se realiza en presencia de un reactivo que comprende uno o más de trifenilfosfina, trifenilfosfina soportada sobre polímero, Cl₂, Br₂, I₂, CCl₃CN; ClCH₂CH₂Cl, BrCH₂CH₂Br, CCl₄, CBr₄, Cl₄, Cl(CO)(CO)Cl, POCl₃, PCl₅, SOCl₂, H₂SO₄, HCl, H₃PO₄, O(SO₂CF₃)₂, TMS-polifosfato, MeOC(=O)N-SO₂N⁺Et₃, diazofosforeno, cloruro de toluenosulfonilo, CH₃SO₂Cl, CF₃SO₂Cl, P₂O₅, Me₂⁺N=CH-OPCl₂ reactivo de Lawesson, 2-*tert*-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, 2-*tert*-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina soportada sobre poliestireno y (Me₃Si)₂NH.

30. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula IX



que comprende,

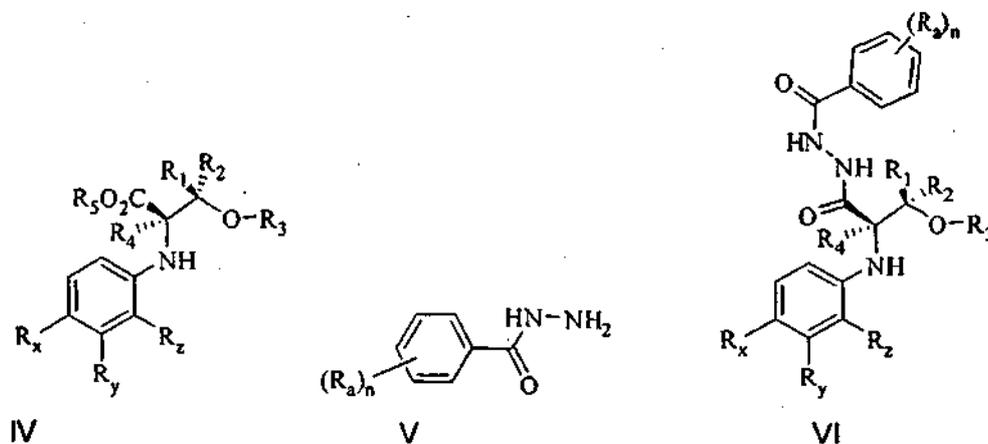
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para producir un compuesto de fórmula IV:



en las que:

- 5 R_x , R_y , R_z , R_1 , R_2 y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido en la reivindicación 1;
 LG es un grupo saliente;
 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -
 10 α alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3 , acilo C_{1-6} , benzoílo y $SiR_aR_bR_c$, en donde R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo; y
 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;
 o sales del mismo; y

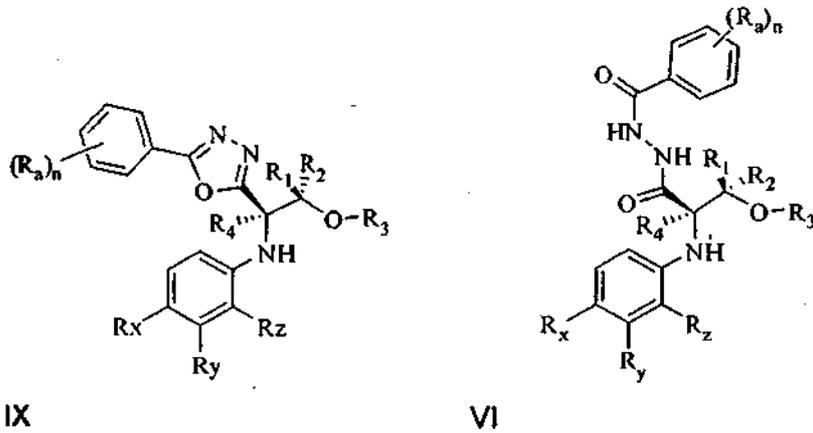
- 15 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula VI



en las que:

- 20 R_x , R_y , R_z , R_a , n , R_1 , R_2 y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido en la reivindicación 1,
 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -
 25 α alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3 , acilo C_{1-6} , benzoílo y $SiR_aR_bR_c$, en donde R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo;
 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;
 o sales del mismo; y

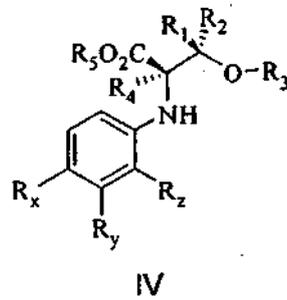
- 30 c) deshidratar un compuesto de fórmula VI para formar el compuesto de fórmula IX



en las que:

- 5 R_x , R_y , R_z , $(R_a)_n$, n , R_1 , R_2 y R_4 son cada uno independientemente tal como se han definido en la reivindicación 1,
 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-3} , bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-3} , $S(O)_0$ -
 10 alquilo C_{1-3} , $S(O)_{0-2}$ fenilo, O-alquilo C_{1-6} y OCF_3 , acilo C_{1-6} , benzoílo o $SiR_aR_bR_c$, en donde R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o fenilo; o sales del mismo.

- 15 31. Un compuesto útil para la producción de un modulador del receptor de andrógenos, teniendo dicho compuesto la fórmula IV

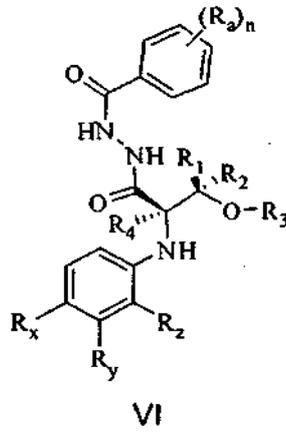


en la que:

- 20 R_x , R_y , R_z , R_1 , R_2 y R_4 son tal como se han definido en la reivindicación 1,
 R_3 es tal como se ha definido en la reivindicación 30; y
 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo;
 o sales del mismo.

25

32. Un compuesto útil para la producción de un modulador del receptor de andrógenos, teniendo dicho compuesto la fórmula VI:



5

en la que:

R_x, R_y, R_z, R_a, n, R₁, R₂ y R₄ son tal como se han definido en la reivindicación 1,
 R₃ es tal como se ha definido en la reivindicación 30;
 o sales del mismo.

10