

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 319**

51 Int. Cl.:

C07D 207/26 (2006.01)
C07D 233/36 (2006.01)
C07D 263/24 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2011 E 11767355 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2621901**

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

30 Prioridad:

28.09.2010 US 387440 P

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

06.11.2015

73 Titular/es:

**RADIUS HEALTH, INC (100.0%)
201 Broadway, 6th Floor
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

MILLER, CHRIS P.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 550 319 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 se media a través del receptor de andrógenos (RA) y es una vía de señalización nuclear de enorme importancia en mamíferos. Además de su papel principal en el desarrollo sexual, el desarrollo y el mantenimiento de la función sexual tanto en mujeres como hombres, esta vía de señalización de la hormona crítica afecta a un gran número de tejidos no sexuales incluyendo, hueso, músculo, SNC, hígado, etc. En humanos, la testosterona y la dihidrotestosterona son los ligandos primarios que median la señalización del RA. Ambas son ligandos de alta afinidad para RA, con dihidrotestosterona que tiene una afinidad un poco mayor. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona a través de la acción de las enzimas 5α -reductasa y se convierte en 17β -estradiol (estrógeno endógeno potente) a través de la acción de las enzimas P-450 aromatasas. La señalización del RA se media mediante la unión de un ligando del RA a RA en el citosol celular, la homodimerización de dos receptores de RA y la localización del dímero unido al ligando en el núcleo de la célula en el que el complejo se asocia con diversos coactivadores así como elementos de respuesta androgénica (secuencias tipo palíndromo de ADN) que sirven como sitios de activación para ciertos genes mediados por RA. Debido al gran número de tejidos diana de RA, los andrógenos, tanto sexuales como no sexuales, tales como testosterona y dihidrotestosterona tienen una serie de acciones potencialmente deseables así como acciones no deseables en función de la edad del individuo particular, sexo, necesidad terapéutica, etc. En mujeres y hombres adultos, pueden generalizarse algunas consecuencias positivas de la señalización agonista de RA que incluyen densidad mineral ósea aumentada y una reducción correspondiente del riesgo de fracturas óseas. Por consiguiente, la suplementación androgénica puede ser muy valiosa en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis en la que la osteoporosis podría desarrollarse a partir de numerosas causas diferentes, tales como osteoporosis inducida por corticosteroides y osteoporosis relacionada con la edad (por ejemplo, postmenopáusicas). Asimismo, hombres y mujeres responden a la suplementación agonista con un aumento de la masa muscular y muy a menudo una reducción de la masa grasa. Esto es beneficioso en un gran número de modalidades de tratamiento. Por ejemplo, existen muchos síndromes de emaciación asociados con diferentes estados de enfermedad en la que el objetivo terapéutico para un paciente es mantener el peso y la función, tal como el tratamiento contra el cáncer asociado a caquexia, caquexia relacionada con el SIDA, anorexia y muchos más. Otros trastornos de emaciación muscular tales como distrofia muscular en sus muchas formas así como trastornos relacionados podrían tratarse ventajosamente con andrógenos. El aumento en la masa muscular con la reducción concomitante en la masa grasa asociada con la acción androgénica anabólica tiene beneficios adicionales para la salud de muchos hombres y mujeres incluyendo potencialmente el aumento de la sensibilidad a la insulina. La suplementación de andrógenos se asocia también con la reducción de triglicéridos altos, aunque existe una correlación general con la utilización de andrógenos y la disminución de los niveles de HDL y en algunos casos, niveles de LDL aumentados. En el SNC, se han asociado numerosos beneficios laudatorios con la suplementación de andrógenos incluyendo la mejora del deseo sexual y el funcionamiento, cognición, memoria, sensación de bienestar aumentados y posible disminución en el riesgo de la enfermedad de Alzheimer.

Se han utilizado antagonistas de andrógenos en el tratamiento contra el 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 la próstata y puede ser un factor causante del cáncer de próstata. La actividad agonista androgénica se asocia con frecuencia con la estimulación de la hiperplasia benigna de próstata, una enfermedad caracterizada por una próstata hipertrofiada a menudo acompañada de malestar y dificultad para miccionar debido al bloqueo de la uretra. Como resultado, los antagonistas de andrógenos tienen eficacia en la reducción del tamaño de la próstata y los síntomas correspondientes de la hiperplasia benigna de próstata, aunque es mucho más común utilizar un inhibidor de la 5α -reductasa (por ejemplo, finasterida) de modo que los inhibidores no disminuyen la señalización de andrógenos sistemáticamente en la misma medida que un antiandrógeno típico (por ejemplo, bicalutamida), sino más bien reducen el andrógeno más específicamente en el sitio en el que se produce la conversión de testosterona a DHT como la próstata y el cuero cabelludo. Los antagonistas de andrógenos también encuentran utilidad en el tratamiento del hirsutismo en mujeres así como el tratamiento del acné. Los andrógenos se contraindican generalmente en condiciones que se tratan con antagonistas de andrógenos ya que pueden exacerbar los síntomas que se están tratando.

Idealmente, un andrógeno retiene los beneficios de los agonistas de andrógenos mientras minimiza los efectos estimulantes en la próstata en hombres así como algunos de los otros efectos adversos de los andrógenos incluyendo la masculinización de las mujeres y el aumento del acné en los dos sexos. Los andrógenos que demuestran efectos selectivos tisulares en comparación con los puntos de referencia de la testosterona y/o dihidrotestosterona se refieren normalmente a moduladores del receptor de andrógenos o más a menudo, moduladores selectivos del receptor de andrógenos (MSRA). En el otro extremo de la selectividad potencial, un MSRA no demuestra ninguna estimulación de la próstata mientras se mantiene o crece el músculo suficiente para imitar de manera efectiva los efectos de la testosterona o dihidrotestosterona. La creciente apreciación de la contribución positiva que los MSRA pueden hacer en las muchas áreas terapéuticas en las que se desea la actividad de andrógenos ha dado lugar a una gran cantidad de investigación en esta importante área. Debido a la necesidad imperiosa de nuevas y efectivas terapias de andrógenos con efectos secundarios potencialmente reducidos, se

necesitan urgentemente nuevos y efectivos compuestos de MSRA.

E. Martinborough *et al.*, J. Med. Chem., vol. 50, nº 21, 5049-5052 se titula "Substitued 6-(1-pyrrolidine)-qui-nolin-2(1H)-ones as Novel Selective Androgen Receptor Modulators".

I. Riedmaier *et al.*, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, vol. 114, 167-173 se titula "Influence of testosterone and a novel SARM on gene expression in whole blood of Macaca fascicularis".

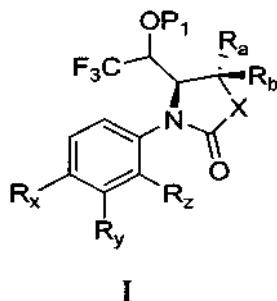
R. Obinata *et al.* Org. Lett., vol. 12, nº 19, 9 de Julio de 2010, 4316-4319 se titula "Stereodivergent Construction of Aminidiols with a CF3 Group".

El documento EP 1 911 74 se titula "Cyclic Amine Compound" y se publicó el 16 de abril de 2008.

Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a los compuestos definidos en la Reivindicación 1.

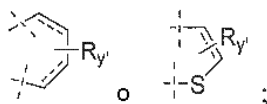
Los inventores divulgan un compuesto de fórmula I



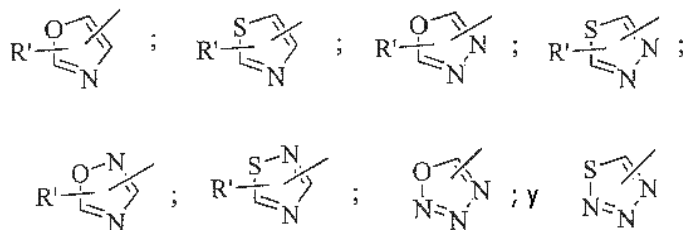
en la que R_x es CN, Cl, Br, NO₂ o R_{x1};

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 R_y y R_z forman juntos

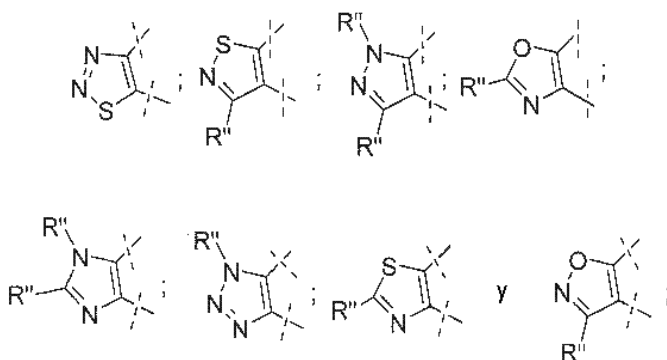


en la que R_{y'} es opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y OH; R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, estando dicho heteroarilo seleccionado entre



R' es hidrógeno u opcionalmente alquilo C₁₋₂, CF₃, o halógeno; o

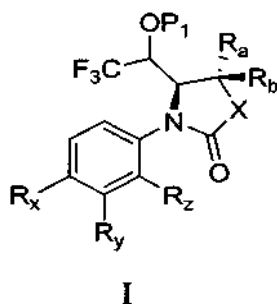
R_x y R_y junto con el grupo fenilo al cual están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionado entre:



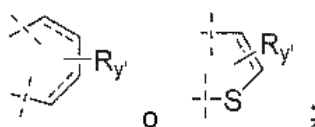
- 5 en las que cada R'' es independientemente hidrógeno u opcionalmente CF₃, o alquilo C₁-C₂; P₁ es hidrógeno o un grupo metabólicamente lábil; R_a y R_b están seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y X es CH₂, O o NR_c; en la que R_c es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

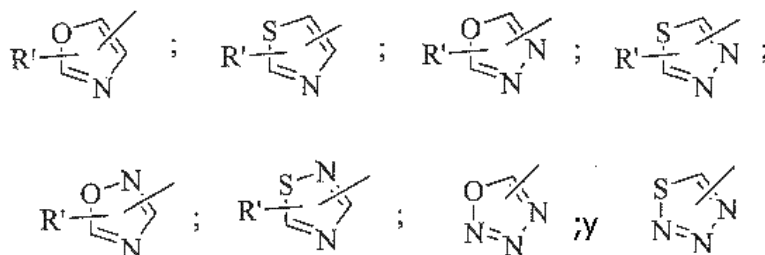
- 10 En determinadas realizaciones, la presente invención describe un compuesto de fórmula I



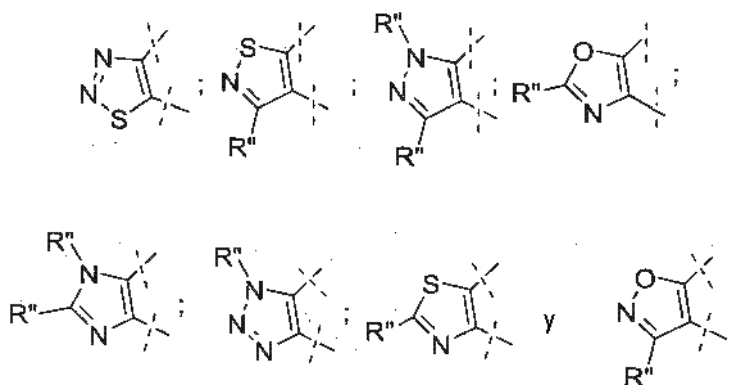
- 15 en la que R_x es CN, Cl, Br, NO₂ o R_{x1};
 R_y es CH₃, CF₃ o halógeno;
 R_z es hidrógeno u opcionalmente alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, NO₂, NH₂, OMe, halógeno u OH; o R_y y R_z forman juntos



- 20 en la que R_{y'} es opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y OH; R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, estando dicho heteroarilo seleccionado entre

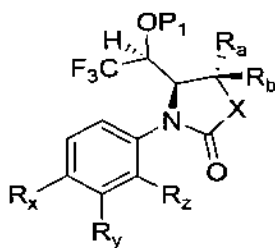


- 25 R' es hidrógeno u opcionalmente alquilo C₁-C₂, CF₃, o halógeno; o R_x y R_y junto con el grupo fenilo al cual están unidos forman un anillo aromático de 5 miembros seleccionado entre:



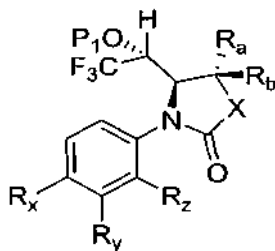
5 en las que cada R'' es independientemente hidrógeno u opcionalmente CF₃, o alquilo C₁-C₂; P₁ es hidrógeno o un grupo seleccionado entre un grupo alquilo acilo que contiene hasta 20 carbonos, un grupo aril acilo que contiene hasta 18 carbonos, un grupo de éter alquílico que contiene hasta 12 carbonos, sulfato o fosfato; R_a y R_b están seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno o un alquilo C₁-C₃; y X es CH₂, O o NR_c; en la que R_c es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto de fórmula I es un compuesto de estructura la:



Ia

15 En determinadas realizaciones de la presente invención, el compuesto de fórmula Ia es un compuesto de fórmula Ib:



Ib

20 En determinadas realizaciones, el animal al que se administra el compuesto de fórmula I, Ia o Ib es un mamífero. En algunas realizaciones, ese mamífero es un ser humano.

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

25 En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula I, Ia o Ib, R_y es CF₃ o Cl.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula I, Ia o Ib, R_z es alquilo C₁₋₃, hidrógeno, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₃ o alquenilo C₂.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula I, Ia o Ib, R_z es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de la presente invención, para el compuesto de fórmula I, Ia o Ib, R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl y R_z es CH₃ o hidrógeno.

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, X es CH₂.

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, X es NCH₃.

5 En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, X es O.

En determinadas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, R_a es hidrógeno y R_b es hidrógeno.

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, R_a es CH₃ y R_b es hidrógeno.

10

En determinadas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, R_a es hidrógeno y R_b es metilo.

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, R_a y R_b son cada uno metilo.

15 También se divulgan en la presente memoria compuestos en los cuales, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, P₁ es hidrógeno o un grupo metabólicamente lábil que tras administración oral en un mamífero deja P₁ en forma de hidrógeno. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano.

20 En los compuestos de la invención, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, P₁ es un grupo alquil acilo que contiene hasta 20 carbonos, un grupo aril acilo que contiene

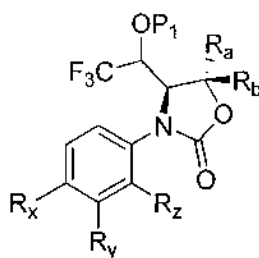
En determinadas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, P₁ es hidrógeno, SO₃⁻, PO₃²⁻, alquilo C₁₋₃, C(=O)alquilo C₁₋₁₀ y C(=O)(O)-arilo.

25 En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula I, la o Ib, P₁ es hidrógeno o C(=O)-alquilo C₁₋₆.

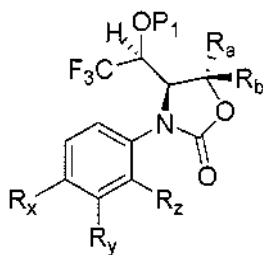
En algunas realizaciones, P₁ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la presente invención, se describe un compuesto de fórmula II, IIa y IIb:

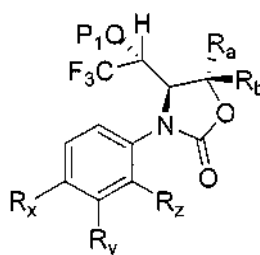
30



II



IIa



IIb

35 en las que R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl y R_z es hidrógeno o CH₃; R_a es CH₃ y R_b es hidrógeno; y P₁ es hidrógeno.

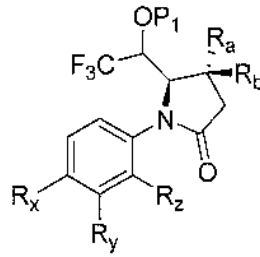
En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula II, IIa y IIb:

40

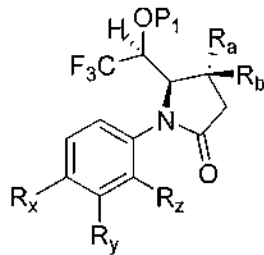
R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl y R_z es hidrógeno o CH₃; R_a es hidrógeno y R_b es hidrógeno; and P₁ es hidrógeno.

45

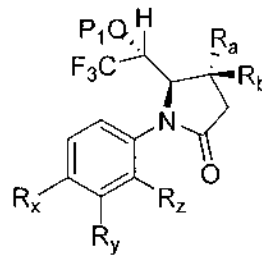
En algunas realizaciones, la presente invención describe un compuesto de fórmula III, IIIa o IIIb



III



IIIa



IIIb

5

en la que R_x es CN, R_y es CF_3 o Cl y R_z es hidrógeno o CH_3 ;
 R_a es CH_3 y R_b es hidrógeno; y
 P_1 es hidrógeno.

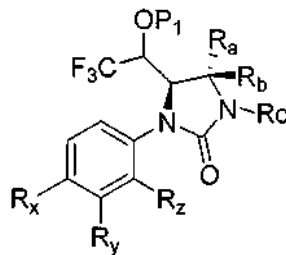
10

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula III, IIIa y IIIb:

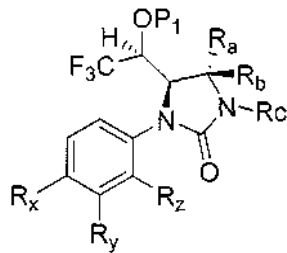
R_x es CN, R_y es CF_3 o Cl y R_z es hidrógeno o CH_3 ;
 R_a es hidrógeno y R_b es hidrógeno; and
 P_1 es hidrógeno.

15

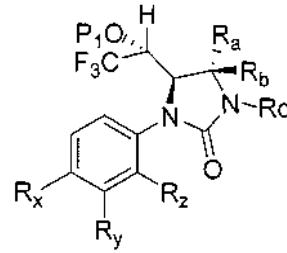
En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula IV, IVa y IVb:



IV



IVa



IVb

20

en la que R_x es CN, R_y es CF_3 o Cl y R_z es hidrógeno o CH_3 ;
 R_a es CH_3 y R_b es hidrógeno y R_c es CH_3 ; y
 P_1 es hidrógeno.

25

En algunas realizaciones, para el compuesto de fórmula IV, IVa y IVb:

R_x es CN, R_y es CF₃ o Cl y R_z es hidrógeno o CH₃;
 R_a es hidrógeno y R_b es hidrógeno and R_c es CH₃; y
 P₁ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, la presente invención incluye un compuesto de fórmula I a IV, en el que el compuesto de fórmula I a IV es predominantemente un diastereómero. En el presente contexto, el término "predominantemente" significa que el compuesto de fórmula I a IV es más de un 50 % de un diastereómero individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV es más de un 60 % de un diastereómero individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV es más de un 70 % de un diastereómero individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV es más de un 80 % de un diastereómero individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV es más de un 90 % de un diastereómero individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV es más de un 95 % de un diastereómero individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV es más de un 98 % de un diastereómero individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV es más de un 99 % de un diastereómero individual.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV es más de un 99,9 % de un diastereómero individual.

En determinadas realizaciones, la presente invención incluye un compuesto de fórmula I a IV, en el que el compuesto de fórmula I a IV es predominantemente un enantiómero. En el presente contexto, el término "predominantemente" significa que el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 50 %.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 60 %.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 70 %.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 80 %.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 90 %.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 95 %.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 98 %.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 99 %.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I a IV tiene un ee mayor de un 99,9 %.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto de fórmula I a IV, está seleccionad entre el siguiente listado. (Los nombres de compuesto del listado se generaron con ayuda de ChemDraw® versiones 8.0, 9.0 y/o 11.0 (Cambridge Soft Corporation, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 EE.UU.)). Cuando no se define la estereoquímica en un centro quiral en el nombre del compuesto, esto indica que la muestra preparada contiene una mezcla de isómeros en ese centro.

4-((R)-2-oxo-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

4-((R)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

3-metil-4-((S)-2-oxo-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

3- metil-4-((S)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(S)-1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil) pirrolidin-2-ona;

(S)-1-(benzo[d] [1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-2-ona;

4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3 -il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo;

- 4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 2-cloro-4-((S)-2-oxo-4-((R)-2, 2, 2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il) benzonitrilo;
 5 2-cloro-4-((S)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il) benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 10 2-cloro-3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 3- metil-4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo;
 3- metil-4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo;
 15 2-cloro-3-metil-4-((4S,5R)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il) benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((4S,5R)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 20 2-cloro-3-metil-4-((4S, 5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2, 2, 2-trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il) benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 25 4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 2-cloro-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 30 2-cloro-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 3- metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 3- metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 35 4-((R)-3 -metil-2-oxo-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo; y
 4-((R)-3-metil-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

40 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto de fórmula I a IV, está seleccionado entre el siguiente listado. (Se generaron los nombres de los compuestos en el listado con ayuda de ChemDraw® versiones 8.0 , 9.0 y/0 11.0 (Cambridge Soft Corporation, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 EE.UU.)). Cuando no se define la estequiometría en un centro quiral en el nombre del compuesto, esto indica que la muestra preparada contiene una mezcla de isómeros en ese centro.

- 45 4-((R)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 3- metil-4-((R)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 50 4- ((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo;
 2-cloro-4-((S)-2-oxo-4-((R)-2, 2, 2-trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il) benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 55 3- metil-4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((4S, 5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2, 2, 2-(trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il) benzonitrilo;
 60 4- ((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 2-cloro-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo; y
 65 2-cloro-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I-IV o cualquier realización estructural descrita en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La invención también proporciona una composición para su uso en un método de modulación de un receptor de andrógenos en una célula, comprendiendo dicho método la administración de un compuesto en dicha célula en la que dicho compuesto tiene una fórmula estructural I-IV o cualquier realización estructural descrita en el presente documento, o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención proporciona un método de identificación de 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 según la fórmula I-IV, y controlar el efecto del compuesto en la célula.

15 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento (por ejemplo, prevenir, o mejorar los síntomas asociados con, o reducir la incidencia de, reducir la patogénesis de, facilitar la recuperación de o retrasar la aparición de) una enfermedad, síndrome, enfermedad, o síntoma asociado con los niveles insuficientes de andrógenos en un mamífero en necesidad de los mismos, en los que dicho método comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I-IV, o cualquiera de las realizaciones estructurales descritas en el presente documento o su sal farmacéuticamente aceptable, o una
20 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I-IV, o una de las realizaciones estructurales descritas en el presente documento, o su sal farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el mamífero es un ser humano.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento, (por ejemplo, prevenir, o mejorar los síntomas asociados con, o reducir la incidencia de, reducir la patogénesis de, facilitar la recuperación de o retrasar la aparición de) sarcopenia, fragilidad, esclerosis múltiple, osteoporosis, anemia, alteración cognitiva, caquexia, distrofia muscular, falta de apetito, bajo peso corporal, anorexia nerviosa, acné, seborrea, síndrome de ovario poliquístico, pérdida de cabello, emaciación por SIDA, síndrome de fatiga crónica, corta estatura, niveles bajos de testosterona, disminución de la libido, hipertrofia benigna de próstata,
30 infertilidad, disfunción eréctil, sequedad vaginal, síndrome premenstrual, síntomas posmenopáusicos, terapia de reemplazo hormonal femenino, terapia de reemplazo hormonal masculino, depresión, diabetes tipo II, trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, trastornos neurodegenerativos, demencia de Alzheimer, trastorno del déficit de atención, demencia senil, enfermedad de las arterias coronarias, hirsutismo, dolor, mialgia, infarto de miocardio, ictus, trastorno de coagulación, tromboembolismos, trastorno cardíaco congestivo, baja sensibilidad a la insulina, baja utilización de glucosa, azúcar en sangre alto, trasplante de órgano, síndrome metabólico, diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, lesión dental, enfermedad dental, enfermedad periodontal, enfermedad hepática, trombocitopenia, afecciones hígado graso, endometriosis, bochornos, sofocos, alteración vasomotora, trastornos de estrés, enanismo, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad renal, trastornos de la piel delgada, letargo,
40 osteopenia, diálisis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedad o trastornos del tejido conectivo, lesión, quemaduras, traumatismo, heridas, fractura ósea, aterosclerosis, caquexia, caquexia por cáncer, y obesidad, en un mamífero en necesidad de los mismos, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto según una estructura de fórmula I-IV, o una de las realizaciones estructurales descritas en el presente documento, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural I-IV, o una de las realizaciones estructurales descritas en el presente documento que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el mamífero es un ser humano.

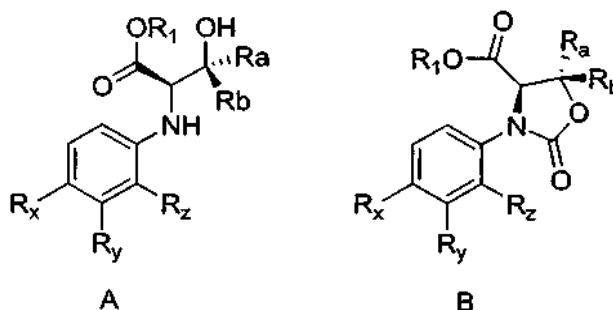
50 En ciertos aspectos, la presente invención describe un compuesto para su uso en un método de tratamiento, (por ejemplo, prevenir, o mejorar los síntomas asociados con, o reducir la incidencia de, reducir la patogénesis de, facilitar la recuperación de o retrasar la aparición de) cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer hepatocelular, linfoma, neoplasia endocrina múltiple, cáncer vaginal, cáncer renal, cáncer de tiroides, cáncer testicular, leucemia, y cáncer de ovarios en un mamífero en necesidad de los mismos, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero de un compuesto según una estructura de fórmula I-IV, o una de las realizaciones estructurales descritas en el presente documento, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural I-IV, o una de las realizaciones estructurales descritas en el presente documento, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural I-IV, o una de las realizaciones estructurales
60 descritas en el presente documento que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el mamífero es un ser humano.

En el contexto de la presente divulgación, la frase "fórmula I a IV" significa que, en cada instante, incluye los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa y IVb.

65

En algunas realizaciones, se describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, Ia y Ib en las que X es O, comprendiendo dicho proceso un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula B, que comprende:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A con un reactivo de carbonilación



en la que:

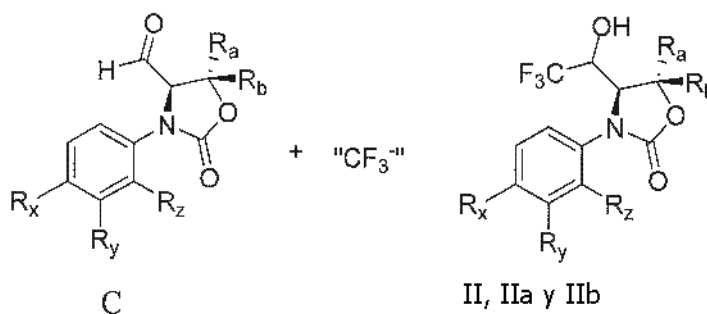
- 10 R_x , R_y , R_z , R_a y R_b son cada uno independientemente como se ha definido en la fórmula I o cualquiera de realizaciones relacionadas y; R_1 es un hidrógeno o un grupo protector de ácido carboxílico apropiado.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el proceso de preparación de la fórmula B se lleva a cabo en presencia de una base.

- 15 En algunas realizaciones de los procesos descritos en la presente memoria, R_1 es alquilo C_{1-6} , bencilo o un organosilano.

- 20 En determinadas realizaciones de los procesos descritos en la presente memoria, dicho agente de carbonilación es fosgeno, trifosgeno, N,N'-carbonildiimidazol o un dialquilcarbonato.

- 25 En determinadas realizaciones, un proceso para la producción de un compuesto de fórmula II, IIa y IIb que comprende la reacción de un compuesto de fórmula C con un reactivo capaz de generar un equivalente de adición de anión de trifluorometilo seguido de un tratamiento donador de protones:



- 30 En algunas realizaciones, el anión trifluorometilo que genera el equivalente comprende un trifluorometilsilano, en determinadas realizaciones, el silano que contiene trifluorometilo es trimetilsililtrifluorometano.

- En algunas realizaciones, dicho anión trifluorometilo se genera a partir de un trifluorometilsilano en presencia de un anión de fluoruro.

Descripción detallada de la invención

- 35 El término "alqueno" según se usa en la presente memoria se refiere a un radical de cadena principal de hidrocarburo, que tiene el número de átomos de carbono dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alqueno C_{2-3} significa que el radical de hidrocarburo que está ligado puede contener cualquiera de 2 a 3 átomos de carbono estando el resto de la valencia ocupada por átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. El término
- 40 también incluye cada permutación como se listara por separado. De este modo, alqueno C_{2-3} incluye etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo.

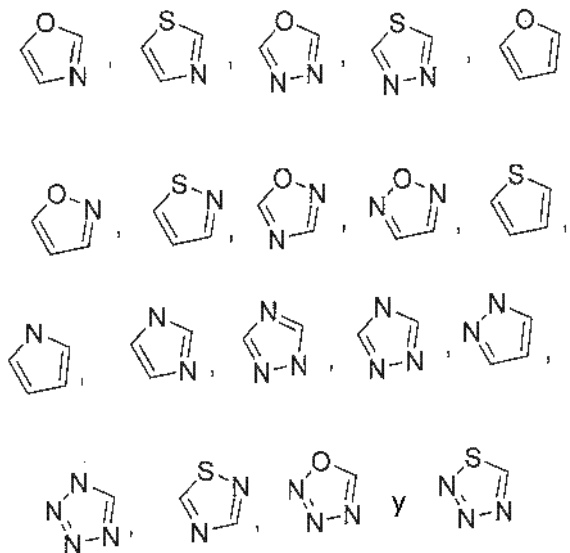
5 El término "alquilo" según se usa en la presente memoria se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena tanto lineal como ramificada, que tienen el número de átomos de carbono dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C_{1-4} significa que un radical de hidrocarburo que está ligado puede contener cualquiera de 1 a 4 átomos de carbono, estando el resto de la valencia ocupada por átomos de hidrógeno. La definición también incluye por separado cada permutación como si se listara por separado. De este modo, 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.

10 El término "halógeno" según se usa en la presente memoria se refiere a un radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

15 El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que dicho radical alquilo es el mismo que se ha definido para el término "alquilo". exceptuando que el radical alquilo tiene adicionalmente de 1 a 5 átomos de halógeno ligados a la cadena alquílica. 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.

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

25 La expresión "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un sistema de anillo de heteroarilo en el que dicho heteroarilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre los grupos que consisten en N, O y S hasta 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S. Si no se define lo contrario, el sistema de anillos de 5 miembros está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-2} , haloalquilo C_{1-2} o CN. Los puntos de unión del(de los) sustituyente(s) opcional(es) así como el resto de la molécula pueden seleccionarse entre cualquier posición en la que haya una valencia vacía. Algunos ejemplos de heteroarilos de 5-miembros incluyen:



35 La expresión "grupo metabólicamente lábil" se refiere a un grupo que cierto tiempo después de la administración a un organismo, se metaboliza de tal forma que el grupo metabólicamente lábil se convierte en hidrógeno. Existen muchos procesos metabólicos en el organismo, de manera que se retira un grupo químico del resto de la molécula. Estos procesos metabólicos incluyen la acción de las enzimas en las cuales se pueden retirar hidrolíticamente ésteres, con velocidades aceleradas, o grupos alquilo u otras funcionalidades que se pueden oxidar
40 por parte de diversas enzimas metabolizantes, lo cual conduce a la retirada final del grupo metabólicamente lábil y su sustitución por hidrógeno. En el contexto de la presente invención, el grupo metabólicamente lábil está ligado a un oxígeno, de forma que cuando se retira metabólicamente el grupo en el organismo diana, se sustituye con el tiempo por hidrógeno en algún punto del esquema metabólico. Normalmente, el metabolismo referido en la presente memoria es asistido por enzimas pero no tiene porqué ser así. Por tanto, se puede retirar químicamente el grupo
45 metabólicamente lábil con la condición de que tenga lugar la retirada química tras la administración a un organismo. Por ejemplo, se podrían retirar grupos metabólicamente lábiles por medio de hidrólisis química sencilla en el estómago, intestino o sangre. Los grupos metabólicamente lábiles se refieren al concepto de profármacos que

resultan bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica para alcoholes secundarios. Estos grupos metabólicamente lábiles incluyen ésteres, carbonatos, carbamatos, grupos alquilo simples, fosfatos, fosfitos, sulfitos, sulfatos y similares. En determinadas realizaciones de la presente invención, el organismo referidos es un mamífero. En algunas realizaciones el mamífero es un humano.

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

Los compuestos de la presente invención contiene al menos un estereocentro y por tanto, existen en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren únicamente en su configuración espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer, del modo más común debido a que contiene un átomo de carbono sustituido de forma asimétrica que actúa como centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares una con respecto a la otra y no se pueden superponer. Diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, de la manera más común porque contiene dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quiral. De este modo, "R" y "S" indican las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombre o se describe por medio de la estructura, el estereoisómero nombrado o descrito es al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 99,9 % en peso puro con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando se nombra o dibuja un enantiómero individual por medio de la estructura, el enantiómero dibujado o descrito es al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 99,9 % en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza en peso es la relación del peso del enantiómero con respecto al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como isómeros individuales por medio de la incorporación o partiendo de un isómero específico, síntesis específica de isómero, separación de diastereómeros o resolución a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la sal de una base libre de cada isómero de un par isométrico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formación de la sal de la forma ácida de cada isómero de un par isométrico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formación de un éster o amida de cada uno de los isómeros de un para isométrico usando un ácido ópticamente puro, amina o alcohol (seguido de separación cromatográfica y retirada de la sustancia auxiliar quiral) o resolución de una mezcla isomérica bien de un material de partida o bien 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 ácidas y la presente invención incluye dichas sales de adición ácidas. Algunos ejemplos representativos (no limitantes) de sales de adición ácidas incluyen clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, acetato, 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 multipróticas tales como las mezclas de sales de adición ácidas. En los casos en los cuales está presente una amina, la presente invención también engloba sales de amonio cuaternizadas de esas aminas. Debería apreciarse que también se engloban los N-óxidos de aminas dentro de la definición de los compuestos de la presente invención. De igual forma, 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 básicas y la presente invención incluye dichas sales de adición básicas. Por ejemplo, algunos compuestos ácidos representativos (no limitantes) de la presente invención pueden estar presentes en su forma de litio, sodio, potasio, amonio, trialkilamonio, calcio, magnesio, bario y similares.

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

La utilidad terapéutica de estos compuestos incluye "tratar" un mamífero, preferentemente un humano en el que el tratar según se entiende incluye tratar, prevenir, o mejorar los síntomas asociados con, o reducir la incidencia de, reducir los patógenos de, facilitar la recuperación de o retrasar la aparición del síndrome, enfermedad, dolencia o afección que se considere. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en estados o afecciones en los que no se percibe ningún déficit, enfermedad o dolencia claros *per se*, sino más bien, en los que se obtiene una afección, sensación, rendimiento, capacidad o estado preferente mediante la intervención terapéutica

con un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención, cuando se utilizan como terapéuticos pueden administrarse por cualquier método conocido por un experto en la materia tales como vías oral, bucal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, transdérmica, intradérmica, intravascular, intranasal, sublingual, intracraneal, rectal, intratumoral, intravaginal, intraperitoneal, pulmonar, ocular e intratumoral.

Como se utiliza en el presente documento, el término "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 trastorno diana. Por ejemplo, y una cantidad eficaz es suficiente para reducir o mejorar la severidad, 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(los) efecto(s) terapéutico(s) de otra terapia.

Cuando se administran, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse con dosis una vez al día o múltiples dosis diarias tales como dos veces al día, tres veces al día y cuatro veces al día.

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

Como se ha mencionado previamente, 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 preferible administrar el compuesto con un cierto tamaño de partícula - un tamaño de partícula con un intervalo preferente en el que el promedio del tamaño de partícula es inferior a 100 micrómetros, o 75 micrómetros, o 50 micrómetros, o 35 micrómetros, o 10 micrómetros.

Las formulaciones de dosificación sólidas comprenderán al menos un compuesto de la presente invención junto con uno o más excipientes farmacéuticos. Estos excipientes son conocidos por el experto en la materia e incluyen, a modo de ejemplo no limitante, diluyentes (alcoholes monosacáridos, disacáridos y polihídricos que incluyen almidón, manitol, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, xilitol, fructosa y similares), aglutinantes (almidón, gelatina, azúcares naturales, resinas, ceras y similares), disgregantes (ácido algínico, carboximetilcelulosa (calcio o sodio), celulosa, croscarmelosa, crospovidona, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, agar y similares), agentes tamponadores ácidos o básicos (citratos, fosfatos, gluconatos, acetatos, carbonatos, bicarbonatos y similares), agentes quelantes (ácido edético, calcio edetato, disodio edetato y similares), conservantes (ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, benzoato de potasio, sorbato de potasio, ácido sórbico, benzoato de sodio y similares), deslizantes y lubricantes (estereato de calcio, aceites, estereato de magnesio, trisilicato de magnesio, fumarato de sodio, sílice coloidal, estereato de cinc, oleato de sodio, ácido esteárico, y 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 recubrimiento, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, desecantes, humectantes y otros excipientes conocidos por los expertos en la materia.

Las formulaciones de dosificación sólidas de la presente invención pueden prepararse de diferentes formas incluyendo la más común, comprimidos y cápsulas. Los comprimidos pueden formularse mediante una amplia variedad de métodos conocidos por un experto en la materia incluyendo, por ejemplo, la preparación de una mezcla de polvo seco de la sustancia del fármaco en combinación con uno o más de los excipientes que granulan la mezcla y presionan entre sí en un comprimido y recubren opcionalmente el comprimido con un recubrimiento entérico o no entérico. El recubrimiento final incluye normalmente un pigmento protector claro tal como óxido de titanio y una laca o cera para mantener el comprimido seco y estable. Sin desear quedar ligado a teoría o ejemplo alguno, en algunos casos podría ser preferible preparar los comprimidos mediante granulación en húmedo del fármaco con uno o más excipientes y después extrusión del material granulado.

Las formas de dosificación sólidas de la presente invención también incluyen cápsulas en las que el fármaco se contiene dentro de la cápsula ya sea en polvo junto con excipientes opcionales o como gránulos que contienen usualmente uno o más excipientes junto con el fármaco y en el que el gránulo a su vez puede recubrirse opcionalmente, por ejemplo, de forma entérica o no entérica.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las formulaciones de dosificación sólidas de la presente invención se formulan en una formulación de liberación sostenida. Tales formulaciones se conocen por los expertos en la materia y generalmente se basan en la coformulación del fármaco con una o más matrices que forman sustancias que retrasan la liberación del modulador del receptor de andrógenos, extendiéndose de este modo, la vida del compuesto en el tracto digestivo y por lo tanto extiende los compuestos de semivida. Algunas matrices que forman sustancias no limitantes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol, carboximetilcelulosa sódica y similares.

En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos se formulan para administrarse de manera diferente a una forma de dosificación oral sólida. Por ejemplo, en ciertos casos podría ser preferente administrar un compuesto de la presente invención mediante una vía pulmonar. Una vía pulmonar de administración significa normalmente que el compuesto de la presente invención se inhala en el pulmón en el que se absorbe en la circulación. Tal vía de administración tiene la ventaja de evitar un efecto de primer paso hepático de este modo aumenta posiblemente la biodisponibilidad así como reduce o elimina los efectos agonistas de andrógenos no deseables en el hígado de modo que las enzimas hepáticas aumentan y/o disminuyen HDL. Se puede conseguir la formulación de un compuesto de la invención para la administración pulmonar micronizando el compuesto de la invención a un tamaño de partícula muy fino, normalmente con promedio de diámetro de menos de 20 micrómetros, o menos de 10 micrómetros o entre 2 y 5 micrómetros. A continuación el polvo puede inhalarse por sí mismo o más probablemente mezclarse con uno o más excipientes tales como lactosa o maltosa. El polvo puede inhalarse a continuación en un dispositivo de inhalación de polvo seco una o múltiples veces al día en función del compuesto particular y los pacientes que lo necesiten. Otros tipos de formas de dosificación pulmonar se abarcan también en esta invención. En una alternativa a la administración de polvo seco, el compuesto de la presente invención puede suspenderse en un medio de formación de aerosol e inhalarse como una suspensión a través de un inhalador dosificado o un nebulizador.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración transdérmica. Puede tomarse una ventaja efectiva de estos compuestos a través de una amplia variedad de opciones transdérmicas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse por parches de difusión pasiva en los que se incrustan preferentemente en una matriz que permite la difusión lenta del compuesto en la circulación del sujeto que se está tratando. Para este fin, el compuesto se disuelve o se suspende preferentemente en disolventes que incluyen a modo de ejemplos no limitantes uno o más de etanol, agua, propilenglicol, y Klucel HF. En algunos casos, una matriz polimérica (por ejemplo, adhesivo de acrilato) comprenderá la mayor parte de la formulación transdérmica. En algunos casos, las formulaciones transdérmicas pueden diseñarse para ser compatibles con tecnologías de administración transdérmica alternativas. Por ejemplo, algunas tecnologías transdérmicas logran una mayor y/o más administración consistente creando microporos en la piel utilizando radiofrecuencia, ultrasonidos o electricidad. En algunos casos, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse con tecnología de microagujas en el que el compuesto se carga en o sobre agujas muy pequeñas que no necesitan penetrar en la dermis para ser efectivas.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o junto con otros agentes terapéuticos. A modo de ejemplo no limitante, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse junto con antilipídicos (estatinas, fibratos, aceites omega-3, niacinatos y similares), agentes antiresortivos óseos (bisfosfonatos, estrógenos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE), calcitonina, y similares), agentes anabólicos óseos (PTH y fragmentos, por ejemplo teriparatida, PTHRP y análogos por ejemplo BaO58), antidiabéticos (por ejemplo, sensibilizadores de insulina, inhibidores de absorción de glucosa y síntesis (por ejemplo metformina)), agentes antiansiedad, antidepresivos, agentes antiobesidad, agentes anticonceptivos, agentes anticáncer, agonistas PPAR γ (por ejemplo pioglitazona), y similares. Cuando se utilizan en combinación, los compuestos de la presente invención pueden coformularse o coadministrarse, en el que dicha coadministración no requiere la dosificación exactamente al mismo tiempo sino más bien indica que el paciente está en tratamiento con uno o más de los agentes adicionales durante el periodo del tratamiento con los moduladores selectivos de andrógenos de la presente invención. Por tanto, el(los) fármaco(s) adicional(es) para el tratamiento de combinación puede(n) administrarse de forma simultánea, secuencial o separada de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse según una pauta posológica diferente y la dosificación puede ajustarse cuando el sujeto considere necesario o preferentemente el sujeto en consulta con un profesional cualificado de la medicina. La dosificación de los compuestos de la presente invención puede tener lugar mediante múltiples vías y en consecuencia, la pauta posológica y las cantidades dependen no sólo del peso, sexo, edad, terapia contemplados del sujeto en particular, etc. sino también de la vía del fármaco seleccionado.

A modo de ejemplo no limitante, los compuestos de la presente invención pueden considerarse para la dosificación por vía oral una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más de tres veces al día en función de las necesidades particulares de ese sujeto, la formulación del fármaco, etc. La dosificación será normalmente 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 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.

Ha de entenderse que la cantidad de un compuesto dosificado al día puede administrarse cada día, cada dos días, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, etc. Por ejemplo, con cada administración cada dos días, una dosis de 5 mg al día puede iniciarse el 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 pueden dosificarse también en una base mensual significando que esta administración se realiza una vez al mes. Además, los compuestos de la presente invención pueden dosificarse en una base semanal (una vez a la semana), cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas durante un solo día o múltiples días.

5 Cabe señalar que el intervalo de dosis para los compuestos de la presente invención puede ajustarse según el compuesto particular utilizado, su dosificación, la indicación que se está tratando y el paciente y/o juicio del médico.

10 Los compuestos de la presente invención pueden dosificarse según sea necesario o "pro re nata" "PRN" y "a demanda" En este tipo de dosificación, los compuestos de la presente invención se administran en una dosis terapéuticamente eficaz en algún momento antes del comienzo de una actividad en la que se desea el efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención. La administración puede ser inmediatamente anterior a dicha actividad, incluyendo 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, en función de la formulación.

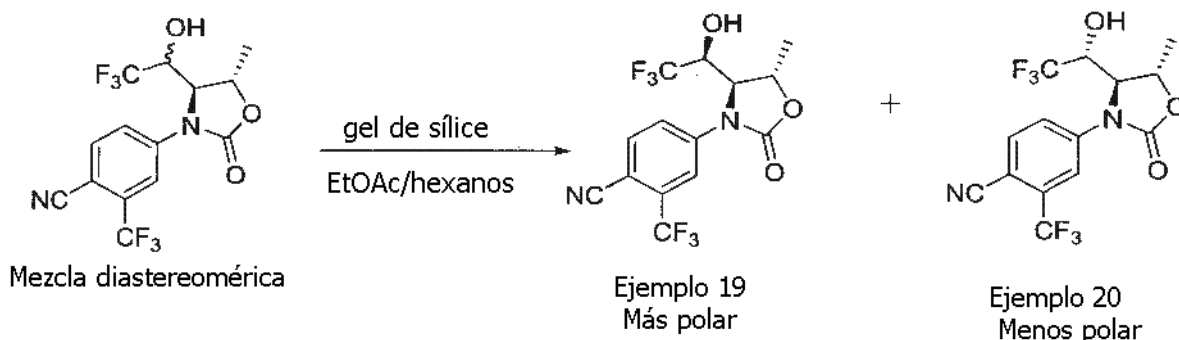
20 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante varias vías de síntesis y técnicas conocidas por los expertos en la materia. Los procesos desvelados en el presente documento no deben en modo alguno interpretarse en el sentido de limitar los ejemplos o alcance de la invención sino más bien se proporcionan como algunas de las formas representativas de los compuestos que pueden prepararse o se prepararon de la presente invención.

25 En algunos casos, se emplean grupos protectores en la síntesis de los compuestos de la presente invención y debería apreciarse que son una configuración diversas de grupos protectores y estrategias la que se puede emplear en síntesis orgánicas (T.W. Green y P.G.M. Wuts (2006) Green's Protective Groups in Organic Synthesis) y que cuando se hace referencia a un grupo protector, de forma genérica debería considerarse cualquier grupo protector apropiado.

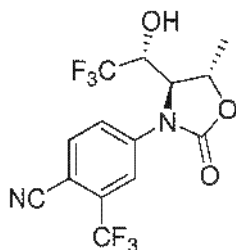
30 En algunos casos, se emplean grupos salientes en la síntesis de compuestos de la presente invención. Cuando se hace referencia a un grupo saliente específico, debería apreciarse que también se podrían usar otros grupos salientes. Normalmente, los grupos salientes incluyen los grupos que pueden estabilizar un anión. En el caso de sustituciones aromáticas nucleófilas, el grupo saliente puede ser un anión o grupo con carga neutra. En algunos casos, el grupo saliente para la sustitución aromática nucleófila puede ser un grupo que no se considere de manera normal como anión estabilizado (por ejemplo, fluoruro o hidruro). Sin pretender quedar ligado a teoría alguna u ejemplos, algunos grupos salientes nucleófilos normales incluyen halógenos, sulfonatos (O-mesilatos, O-tosilatos, etc.), hidruros, aminas cuaternizadas, nitro y similares. Discusión adicional y ejemplos se pueden encontrar en los libros de texto más destacados sobre química orgánica que incluyen, por ejemplo, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5ª edición.

45 Asignación de estequiometría - Los ejemplos de la presente invención descritos en la presente memoria tienen al menos dos estereocentros. Debido a la naturaleza de las síntesis químicas usadas para la preparación de los ejemplos específicos de la presente invención, de obtuvo un conjunto de diastereómeros para cada compuesto sintetizado. Se observó que estos diastereómeros se separaban de forma bastante sencilla por medio de cromatografía usando EtOAc y hexanos.

50 Se asignó la estereoquímica absoluta de los diastereómeros por analogía a la solución de cristal de rayos-X individual obtenida para un diastereómero (el compuesto del Ejemplo 20) a partir de uno de los pares diastereoméricos (compuestos de los Ejemplos 19 y 20).

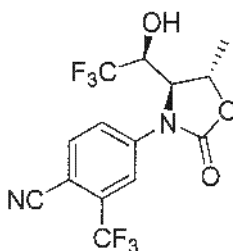


5 El ejemplo **20** fue el isómero menos polar y se comprobó que tenía la estructura mostrada, que tiene una estereoquímica de cadena lateral 4(R) de acuerdo con las reglas de prioridad Cahn-Ingold-Prelog. Dado que el Ejemplo **20** tenía la estereoquímica de cadena lateral 4(R), se asignó el Ejemplo **19** como el otro diastereómero con estereoquímica 4(S) de acuerdo con las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Además, el Ejemplo **20** también demostró una menor afinidad de unión al receptor de andrógenos que el Ejemplo **19**:



Ejemplo 20

10 Isómero Menos Polar (SiO₂ EtOAc al 50 % /hexanos; F_r = 0,5)
(Estructura estabilizada por medio de Rayos-X de cristal individual).
Cl₅₀ de unión AR = 72 nM.



Ejemplo 19

15 Isómero Más Polar (SiO₂ EtOAc al 50 % / hexanos; F_r = 0,2)
Cl₅₀ de unión AR = 4 nM.

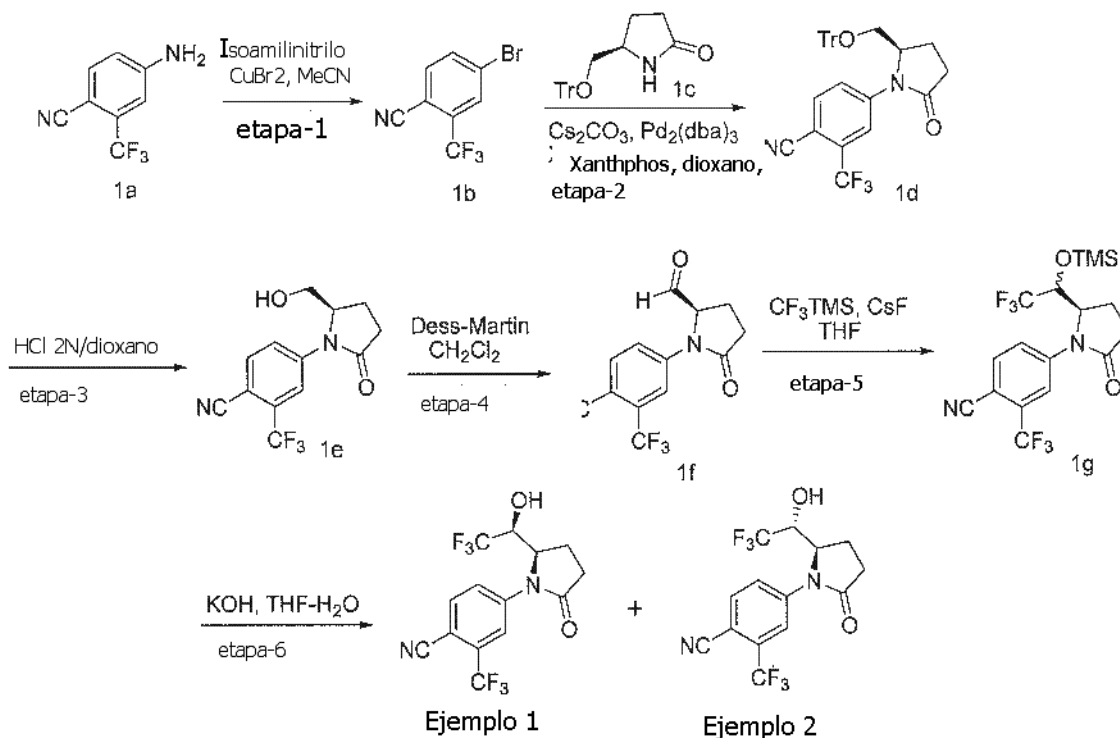
20 Para todos los ejemplos de la presente invención, cada para distereoméricos incluyó un isómero que fue claramente menos polar que el otro (EtOAc/hexanos en cromatografía de capa fina con gel de sílice). El isómero menos polar también presentó una afinidad menor por el receptor de andrógenos que la medida por medio de los ensayos descritos en la presente memoria. Por consiguiente, se asignó al isómero menos polar que, en cualquier caso, también fue el isómero menos activo con la estereoquímica de cadena lateral 4(R) como el compuesto del Ejemplo 20.

25 A pesar de los esfuerzos para determinar la fórmula estructural actual para cada par de diastereómeros que se han descrito anteriormente, es posible asignar de forma inadvertida uno o más pares con la estereoquímica absoluta incorrecta. Un experto en la técnica aprecia que se pueden producir ambos diastereómeros posibles tras la adición del grupo CF₃ y que se pueden separar estos diastereómeros. Un diastereómero tiene una afinidad desde ligeramente mejor a significativamente mejor por el receptor de andrógenos que el otro, aunque en muchos casos ambos demuestran una actividad en unión in vitro y/o en experimentos in vivo como en ensayo de Herschberger con ratas. Ambos isómeros se incluyen en diversas realizaciones de la presente invención.

30

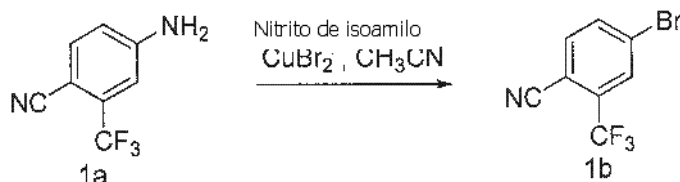
Procedimientos Experimentales

Ejemplos 1 y 2



5

Intermedio 1 b 4-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo



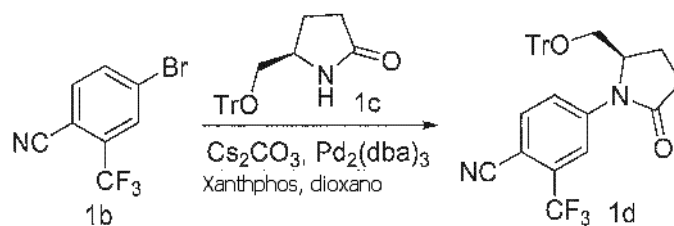
Se añadió nitrito de isoamilo (6 ml, 40,9 mmol) a una solución de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1a) (5,0 g, 26,9 mmol) en CH₃CN (50 ml), enfriada hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió por partes CuBr₂ (7,1 g, 32,0 mmol) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura a 0 °C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más. Después de que se completara la reacción (según TLC), se vertió la mezcla de reacción en una solución saturada de NaCl y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 70 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el bromo 1b (5 g, 74 %) en forma de jarabe.

15

TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (R_f: 0,8)RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

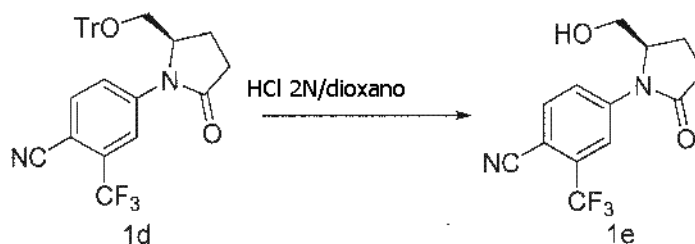
20

(R)-4-(2-oxo-5-((tritoloxi) metil) pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo (1c)



- 5 Se añadió (R)-5((tritoloxi)metil)pirrolidin-2-ona 1c (4 g, 11,2 mmol) a una solución de bromo 1b (3 g, 12,0 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (40 ml) a temperatura ambiente, seguido de Cs_2CO_3 (4,2 g, 13 mmol) y se purgó gas de Argón durante 30 minutos. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,5 g, 0,55 mmol) y Xanthphos (0,8 g, 1,38 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 16 horas.
- 10 Después de que se completara la reacción (según TLC), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite. Se lavó el lecho de celite con EtOAc (5 ml) y se combinaron los filtrados, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener el éter tríflico 1d (3,1 g, 50 %) en forma de sólido blanquecino. TLC: EtOAc al 40 % /hexano (Fr. 0,3).
- 15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 8,30 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 10H), 7,15-7,14 (m, 5H), 4,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 10,5$ Hz, 3,0 Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 10,5$ Hz, 3,5 Hz, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H).
Masa (ESI): 527,2 [$\text{M}^+ + 1$].

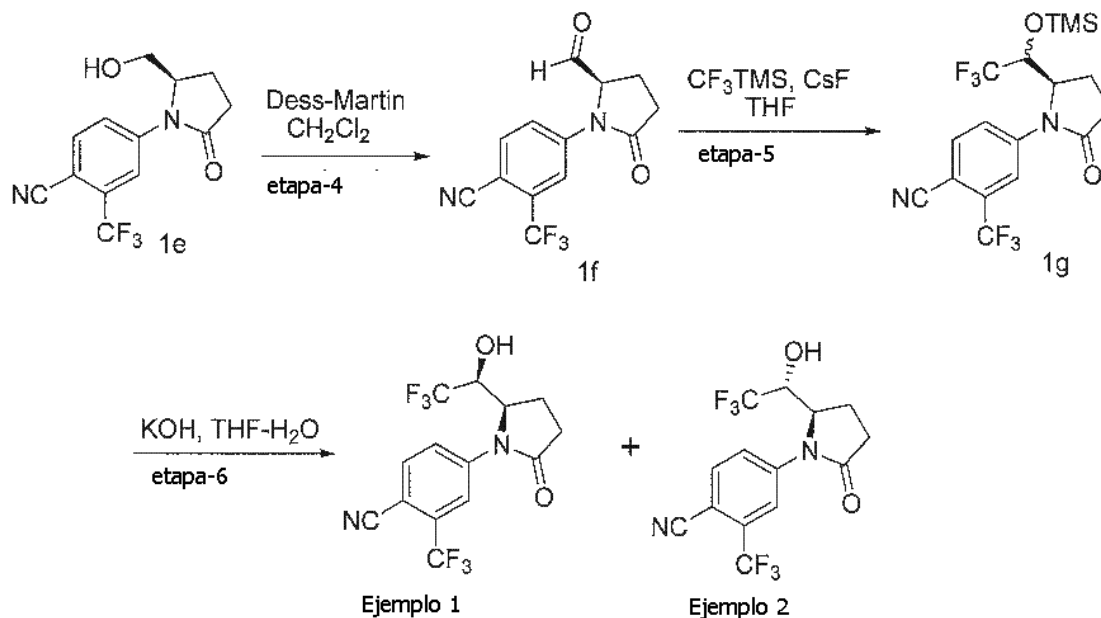
(R)-4-(2-(hioximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1e



- 20 Se añadió HCl 2 M en dioxano (30 ml) a una solución de (R)-4-(2-oxo-5-((tritoloxi)metil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1d (3 g, 5,68 mmol) en 1,4 dioxano (30 ml), enfriado a 0 °C. Posteriormente se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Tras completar (por medio de TLC), se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 75 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener el alcohol 1e (1,6 g, 93 %) en forma de sólido blanco.
- 25 TLC: EtOAc al 50 % /Hexano (Fr: 0,2)
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 8,48 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,93 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,63-4,60 (dd, $J = 8,5$, 4,0 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H).
- 30

4-((R)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 1) y

4-((R)-2-oxo-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 2)



5

Ejemplos 1 y 2

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,9 g, 7,0 mmol) a una solución de (R)-4-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (**1e**) (1,0 g, 3,53 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml), enfriado a 0°C . Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas y se inactivó con solución de NaHCO_3 saturado (50 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 75 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el aldehído **1f** (1,0 g, bruto) que se llevó a la etapa siguiente sin purificación alguna.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (F_r : 0,5)

Se disolvió el aldehído bruto **1f** (1,0 g, 3,56 mmol) en THF seco (50 ml), se enfrió a 0°C y se añadió CsF (0,6 g, 3,97 mmol) seguido de CF_3TMS (6 ml, 35,0 mmol) y se agitó durante 6 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se inactivó la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 75 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener éter silílico bruto **1g** (1,2 g) en forma de mezcla de diastereómeros. Se usó el material bruto para la etapa siguiente sin purificación alguna.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano F_r : (0,7 y 0,8)

Se recogió éter silílico bruto **1g** (1,2 g, 2,83 mmol) en THF (50 ml) y se añadió KOH (0,46 g, 8,36 mmol) disuelto en H_2O (50 ml) a 0°C y se agitó durante 1 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 75 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el **Ejemplo 1** (0,1 g) y el **Ejemplo 2** (0,4 g) ambos en forma de sólidos blancos.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano F_r : (0,2 (**Ejemplo 1**) y 0,4 (**Ejemplo 2**))

Ejemplo 1

RMN^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) (**Ejemplo 1**): 8,22 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,16 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 1H).

Masa (ESI): 351,0 [M^+-1]

Pureza HPLC: 98,26 %

40

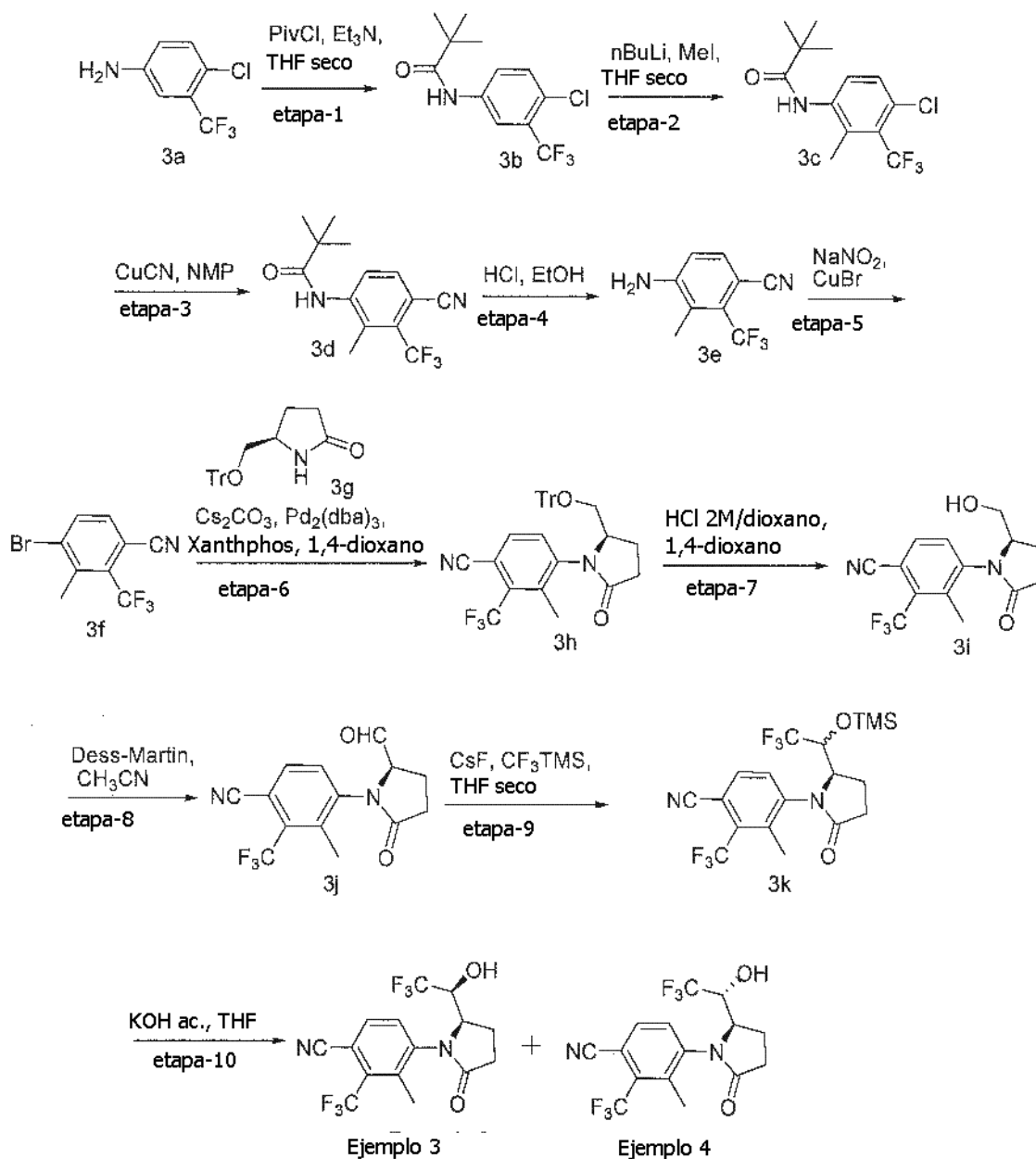
Ejemplo 2

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,50-2,48 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H).

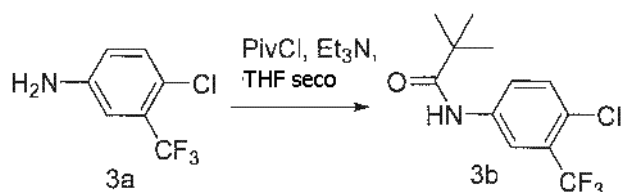
5 Masa (ESI): 351,0 [$\text{M}^+ - 1$]

Pureza HPLC: 97,1 %

Ejemplo 3 y Ejemplo 4



N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)pivalamida (3b)



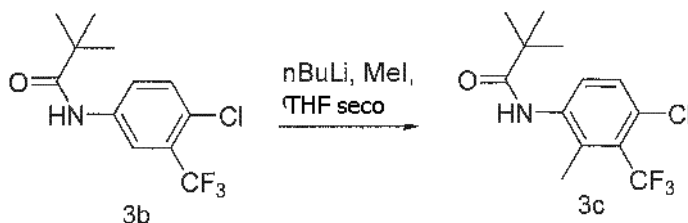
5 Se añadieron Et₃N (0,4 ml, 2,76 mmol) seguido de PivCl (0,34 ml, 2,8 mmol) a una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (3a) (0,5 g, 2,55 mmol) en THF seco (8 ml), enfriada a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 15 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (30 ml). Se separó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se trituró con n-hexano para obtener la amida deseada 3b (0,45 g, 60 %) en forma de sólido blanco.

TLC: EtOAc al 35 %/Hexano (Fr: 0,4)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,87 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J= 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H).

15 Masa (ESI): 280,1 [M⁺]

N-(4-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)pivalamida (3c)



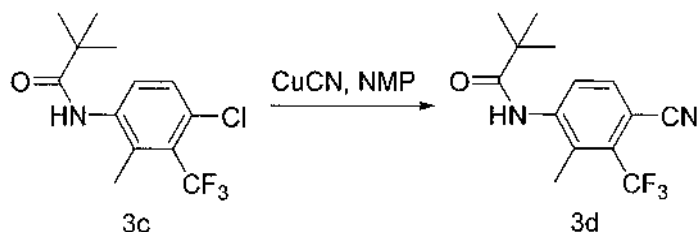
20 Se disolvió N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)pivalamida (3b) (3 g, 10,7 mmol) en THF seco (30 ml), enfriado a 0 °C, y se añadió n-BuLi (15,6 ml, 25,7 mmol). Trascorridas 3 horas, se añadió una solución de Mel (0,66 ml, 10,56 mmol) en THF (7 ml) a la mezcla de reacción que mantenía la temperatura a 0 °C y se agitó durante 3 horas adicionales y se inactivó con una solución de NH₄Cl acuoso. Se sometió a extracción la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener N-(4-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)pivalamida (3c) (2,0 g, 64 %) en forma de sólido blanquecino.

TLC: EtOAc al 40 %/Hexano (Fr: 0,5)

25 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,76 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 1,35 (s, 9H).

30 Masa (ESI): 293,9 [M⁺¹]

N-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)pivalamida (3d)

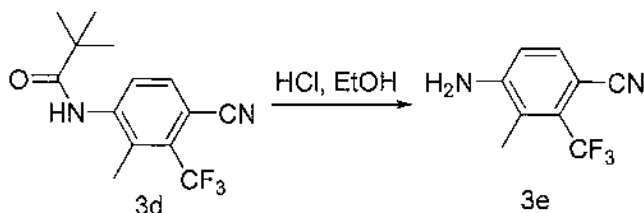


35 Se añadió CuCN (0,3 g, 34 mmol) a una solución de N-(4-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)pivalamida (3c) (0,4 g, 1,36 mmol) en NMP (5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 220 °C durante 36 horas. Se llevó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el nitrilo 3d (0,2 g, 52 %) en forma de sólido blanco.

40 TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (Fr: 0,5)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 8,43 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 2,39 (d, $J=1,2$ Hz, 3H), 1,36 (s, 9H).
Masa (ESI): 284,9 [M^++1]

5 4-amino-3-metil-2-(trifluorometil) benzonitrilo (3e)

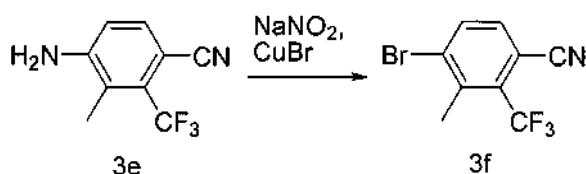


10 Se recogió N-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)pivalamida (3d) (1,5 g, 5,28 mmol) en EtOH/HCl (30 ml, 1:1) y se calentó a 80 °C durante 12 horas. Se llevó lentamente la reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada en hielo (30 ml), instante durante el cual se filtró el precipitado sólido blanco. Se lavó el sólido con hexano (3 x 20 ml) y se secó a vacío para proporcionar la amina 3e (0,9 g, 90 %) en forma de sólido blanco.

TLC: EtOAc al 40 %/Hexano (F_r : 0,3)

15 RMN ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 7,51 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,45 (s a, 2H), 2,15-2,12 (m, 3H). Masa (ESI): 198,9 [M^+-]

4-bromo-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3f)



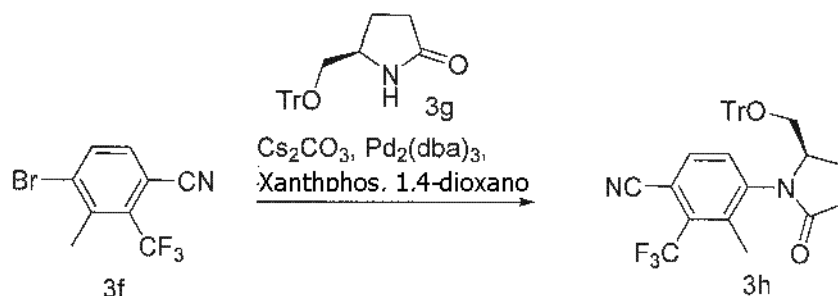
20 Se añadió HBr acuoso de 48 % (10 ml, 18,5 mmol) seguido de NaNO_2 (0,33 g, 4,8 mmol) en agua (2 ml) a una solución de 4-amino-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3e) (0,8 g, 4,8 mmol) en agua (2 ml), enfriada a 0 °C, y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de CuBr (2,7 g, 18,8 mmol) en HBr (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y posteriormente se calentó hasta 50 °C durante 1 hora.

25 Se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar el bromo 3f (0,6 g, 60 %) en forma de sólido coloreado.

TLC: EtOAc al 10 %/Hexano F_r : (0,6)

30 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 7,88 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

(R)-3-metil-4-(2-oxo-5-((tritoloxi)metil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3h)



35 Se disolvió el compuesto-bromo 3f (0,5 g, 1,89 mmol) en 1,4 dioxano (10 ml) y se añadió (R)-5-((tritoloxi)metil)pirrolidin-2-ona (3 g) (0,54 g, 1,51 mmol) seguido de Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,78 mmol) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción con gas de Argón durante 30 minutos, se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 g, 0,18 mmol) y Xanthphos (0,21 g, 0,37 mmol) y se calentó hasta 80 °C durante 12 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó el filtrado con agua (2 x 20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener (R)-3-metil-4-(2-oxo-5-((tritoloxi)metil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3h) (0,26 g, 26 %) en

40

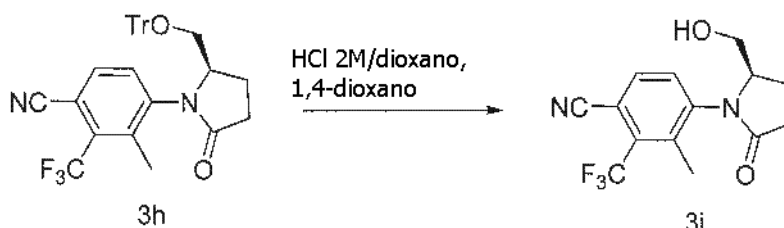
forma de sólido marrón.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano Fr: (0,2)

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,07 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 10H), 7,02 (s, 5H), 4,62 (s a, 1H), 3,09-2,07 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,29 (s a, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 1H).

Masa (ESI): 541,3 [M⁺+1]

(R)-4-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3 -metil-2-(trifluorometil) benzonitrilo (3i)



10

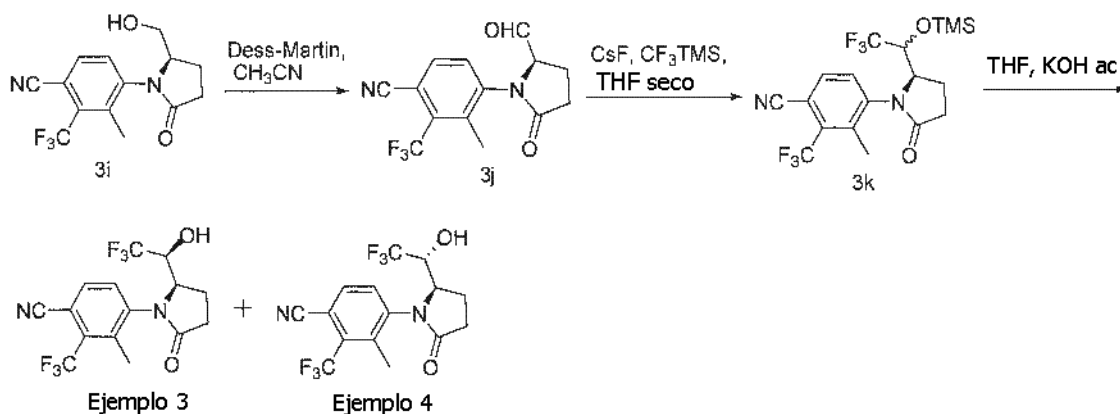
Se añadió HCl 2 M en 1,4 dioxano (5 ml) a una solución de (R)-3-metil-4-(2-oxo-5-(trifluorometil)metil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3h) (0,48 g, 0,93 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a 0 °C y se agitó durante 4 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x15 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar el alcohol 3i (0,22 g, 79 %) en forma de sólido blanco.

15

TLC: EtOAc al 80 %/Hexano Fr: (0,2)

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,02 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H).

3-metil-4-((R)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 3 y 3-metil-4-((R)-2-oxo-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi)etil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 4



25

3i a 3j

30 Se disolvió el alcohol 3i (0,29 g, 0,97 mmol) en CH₃CN (10 ml), enfriado a 0 °C, y se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,62 g, 1,46 mmol) y se agitó durante 3 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se inactivó la mezcla de reacción con una solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 15 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml), se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el aldehído 3j (0,22 g, bruto) en forma de sólido blanco que se recogió para la siguiente etapa sin purificación.

35 TLC: MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ Fr: (0,5)

3j a 3k

40 Se disolvió el aldehído 3j (0,22 g, 0,87 mmol) en THF seco (10 ml), enfriado a 0 °C, se añadió CsF (0,13 g, 0,87 mmol) seguido de CF₃TMS (1,2 ml, 8,43 mmol) y se agitó durante 1 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se inactivó la mezcla de reacción con una solución acuosa de NH₄Cl y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 10 ml), se

separaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar éter silílico bruto en forma de mezcla de diastereómeros (0,23 g, bruto). Se usó el material bruto sin purificación alguna.
TLC: EtOAc al 60 %/Hexano Fr: (0,4 y 0,6)

5 3k a Ejemplo 3 y 4

Se recogió éter silílico 3k (0,23 g, 0,51 mmol) en THF seco (5 ml), enfriado a 0 °C y se añadió lentamente una solución de KOH (0,088 g, 1,57 mmol) en H₂O (2 ml) y se agitó durante 1 hora. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el Ejemplo 3 (0,022 g) y el Ejemplo 4 (0,018 g) en forma de sólidos blancos.
TLC: EtOAc al 80 %/Hexano Fr: (0,2 Ejemplo 3 y 0,6 Ejemplo 4).

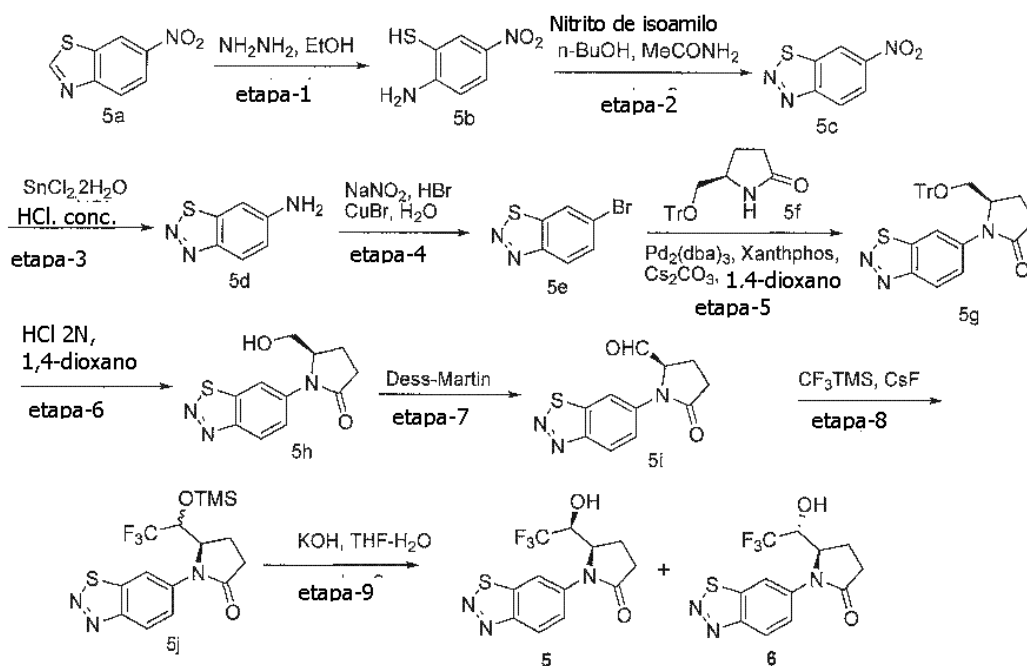
15 Ejemplo 3

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,27-4,26 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (m, 1H).
Masa (ESI): 365,3 [M⁺-1]
Pureza HPLC: 98,10 %

Ejemplo 4

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 6H), 2,16 (s a, 1H).
Masa (ESI): 365,1 [M⁺-1]
Pureza HPLC: 96,33 %

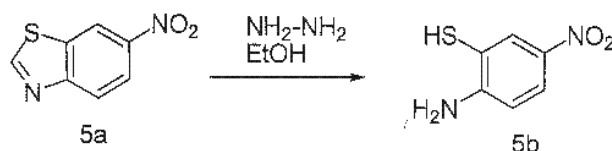
Ejemplos 5 y 6



30

5a a 5b

2-amino-5-nitrobenzenotiol

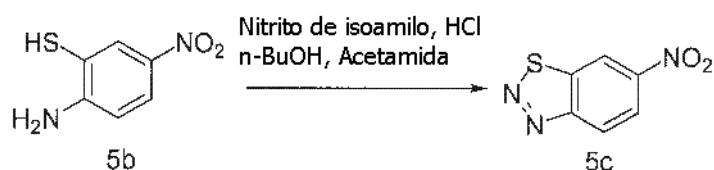


35

Se añadió hidrazina hidrato (39 g, 77,9 mmol) a una solución de 6-nitrobenzo[d]tiazol (5a) (10 g, 55,5 mmol) en EtOH (100 ml) (39 g, 77,9 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras completar la reacción (por medio de TLC) se retiraron los volátiles a presión reducida, se neutralizó el residuo con HCl 1 N (100 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener 2-amino-5-nitrobenzenotiol (5b) (7,0 g, bruto). Se recogió el material bruto para la siguiente etapa sin purificación.
TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (Fr: 0,2)

5b a 5c

6-Nitrobenzo[d][1,2,3]tiadiazol

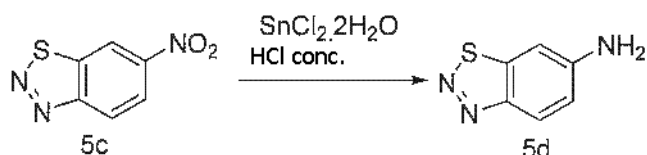


Se añadió una solución de nitrito de isoamilo (5,0 ml, 37,1 mmol) en n-BuOH (30 ml) a una solución de 2-amino-5-nitrobenzenotiol (5b) (6,0 g, 35,3 mmol) en n-BuOH, enfriado a 0 °C, seguido de HCl concentrado (5,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió acetamida (0,4 ml) a la mezcla de reacción resultante y se agitó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (80 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 150 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener 6-nitrobenzo[d][1,2,3]tiadiazol (5c) (3,5 g, 54 %) en forma de sólido amarillo.
TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (Fr: 0,8)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 9,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 9,2 Hz, 2,2 Hz, 1H).

5c a 5d

Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-amina



Se recogió 6-nitrobenzo[d][1,2,3]tiadiazol (5c) (4,0 g, 22,1 mmol) en HCl conc. (100 ml), enfriado a 0 °C y se añadió SnCl₂·2H₂O (15 g, 66,5 mmol) disuelto en HCl conc. (80 ml). Se llevó la mezcla de reacción resultante lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml), se neutralizó con una solución de NaHCO₃ saturada (pH ~ 8-9) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener la amina 5d (2,8 g, 82 %).

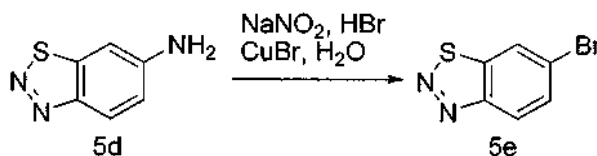
TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (Fr: 0,2)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (s a, 2H).

Masa (ESI): 152,0 [M⁺+1]

5d a 5e

6-Bromobenzo[d][1,2,3]tiadiazol

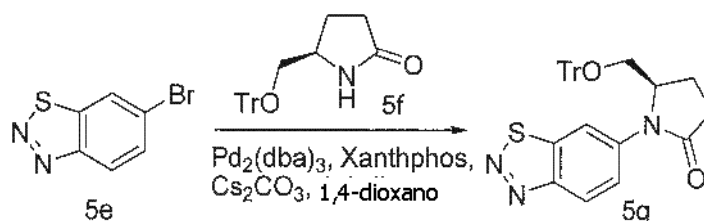


5

Se añadió gota a gota HBr (13 ml) a una solución de benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-amina (5d) (0,5 g, 3,31 mmol) en H₂O (10 ml), enfriada a 0 °C, seguido de una solución de NaNO₂ (252 mg, 3,65 mmol) en H₂O (4 ml). Trascorrida 1 h, se añadió una solución de CuBr (0,62 g, 4,33 mmol) en HBr (13 ml) a la mezcla de reacción mantenida a la temperatura de 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) neutralizada con solución de NaHCO₃ saturada y se sometió a extracción con Et₂O (3 x 35 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar el bromo 5e (0,25 g, 35 %).

10 TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (F_r: 0,8)15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 8,49 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1H).5e a 5g

20 (R)-1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-(tritoloximetil)pirrolidin-2-ona



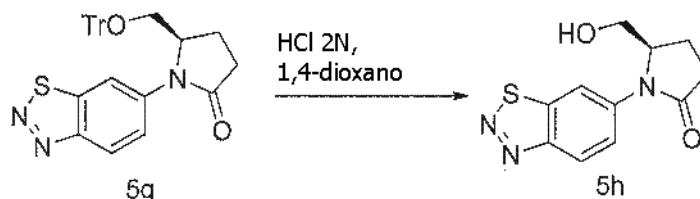
Se añadió Cs₂CO₃ (0,292 g, 0,89 mmol) a una solución de 6-bromobenzo[d][1,2,3]tiadiazol (5e) (175 mg, 0,81 mmol) y (R)-5-(tritoloximetil)pirrolidin-2-ona (5f) (290 mg, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), a temperatura ambiente y se desgasificó con Argón durante 30 minutos. Se añadieron Xanthphos (0,057 g, 0,09 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,040 g, 0,04 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se calentaron a 90 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar éter tritolico 5g (0,3 g, 75 %).

25 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano F_r: (0,6)30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,64 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 15H), 4,76-4,74 (m, 1H), 3,22 (dd, J=10,0 Hz, 2,5 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=10,0 Hz, 3,0 Hz, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,99 (t, J=10,5 Hz, 1H).

35

5g a 5h

(R)-1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona



40

Se añadió HCl 2 M en 1,4-dioxano (1 ml) a una solución de (R)-1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-(tritoloximetil)pirrolidin-2-ona (5 g) (0,3 g, 0,61 mmol) en THF seco (10 ml), enfriada a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml), se basificó con una solución de NaHCO₃

45

saturado (pH ~ 8-9) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 35 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el alcohol 5h (0,12 g, 80 %) que se recogió para la etapa siguiente sin purificación.

TLC: EtOAc al 60 %/Hexano Fr: (0,2)

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,68 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,89 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,55-4,54 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H).

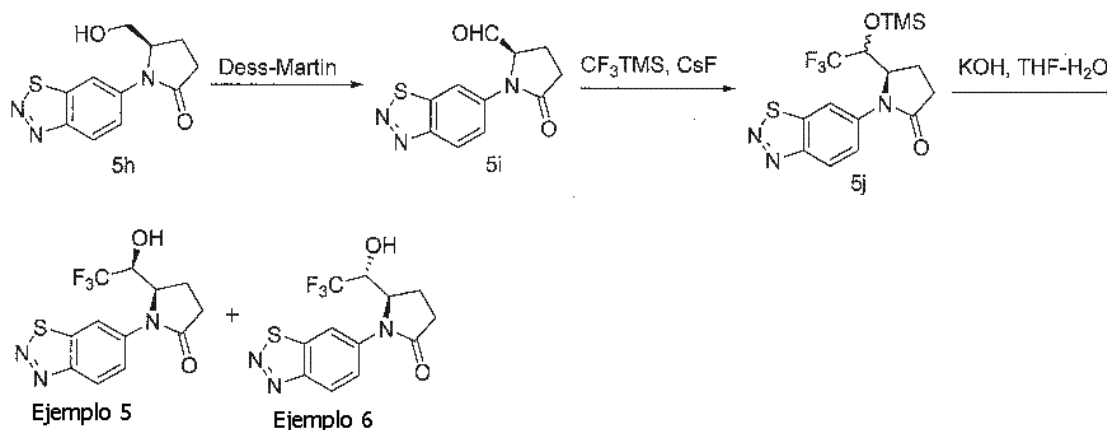
Masa (ESI): 249,9 [M⁺+1]

10 5h a Ejemplos 5 y 6

(R)-1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)pirrolidin-2-ona 5

(R)-1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)pirrolidin-2-ona 6

15



5h a 5i

20 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,23 g, 0,54 mmol) a una solución de alcohol 5h (0,12 g, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) enfriado a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (3 x 35 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en columna para proporcionar el aldehído 5i (0,1 g, 83 %). TLC: 50 % EtOAc/Hexano Fr (0,6).

25

5i a 5j

30 Se disolvió el aldehído bruto 5i (0,15 g, 0,6 mmol) en THF seco (10 ml), enfriado a 0 °C y se añadieron CsF (90 mg, 0,6 mmol) seguido de CF₃TMS (0,8 ml, 60,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se inactivó la mezcla de reacción con solución acuosa de NH₄Cl (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar éter silílico 5j en forma de mezcla de diastereómeros (0,15 g, bruto) que se recogieron para la siguiente etapa sin purificación.

35

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano Fr: (0,7 y 0,8)

5j a Ejemplos 5 y 6

40 Se recogió éter silílico 10 (0,15 g, 0,38 mmol) en THF (10 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadió una solución de KOH (60 mg, 1 mmol) en H₂O (5 ml) y se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (10 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna de gel para obtener el Ejemplo 5 (0,020 g) y el Ejemplo 6 (0,011 g) ambos como sólidos blancos.

45

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano Fr: (0,3 (Ejemplo 5) y 0,6 (Ejemplo 6)).

Ejemplo 5

50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 5: 8,67 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J= 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,12 (t, J=

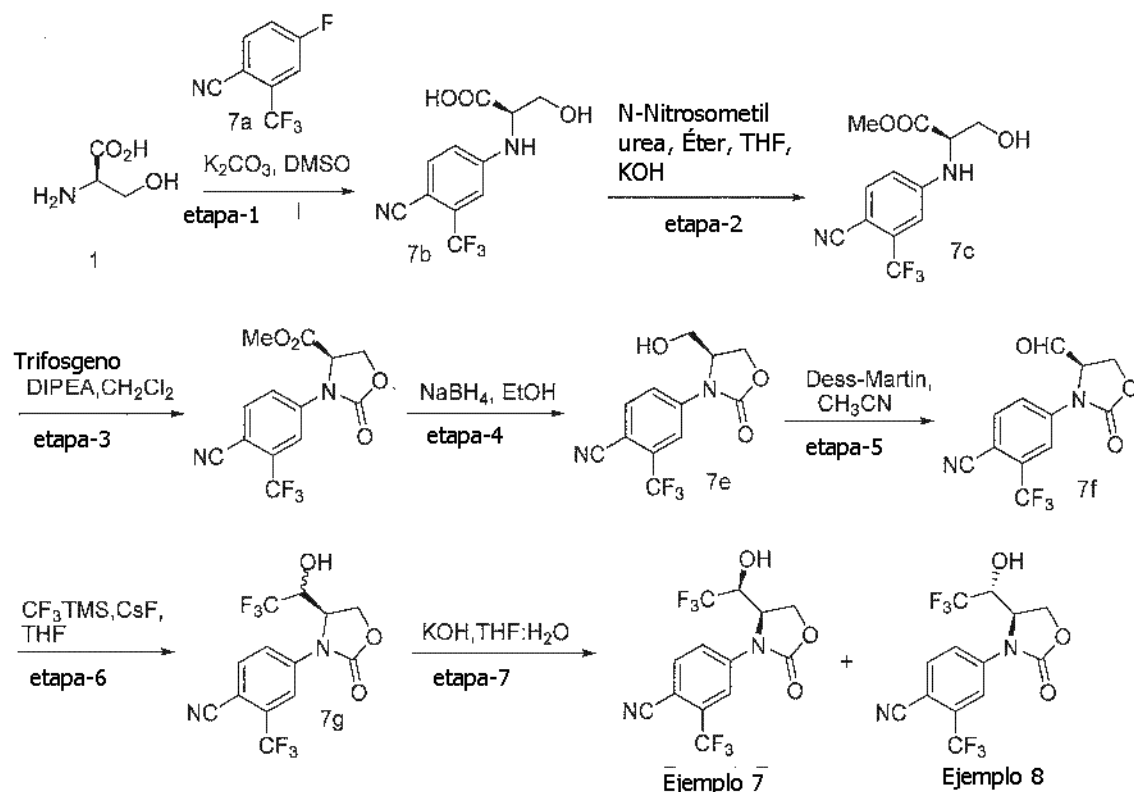
11,0 Hz, 1H).
 Masa (ESI): 318,0 [M⁺+1]
 Pureza HPLC: 98,58 %

5 Ejemplo 6

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 6: 8,75 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 9,0 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 4,89-4,87 (dd, J = 8,0, 3,5 Hz, 1H), 4,07-4,0 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 2H).

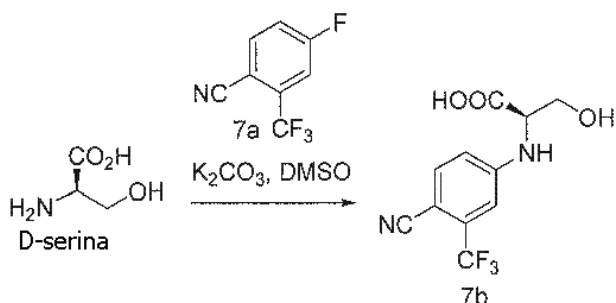
10 Masa (ESI): 318,1 [M⁺+1]
 Pureza HPLC: 95,39 %

Ejemplos 7 y 8



15 7a a 7b

Acido (R)-2-(4-Ciano-3-(trifluorometil) fenil amino)-3-hidroipropoico



20 Se añadió K₂CO₃ (4,36 g, 31,6 mmol) seguido de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (7a) (3,0 g, 15,8 mmol) a una solución de D-serina (1) (3,65 g, 34,8 mmol) en DMSO (30 ml) y se calentó la reacción a 80 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (150 ml). Se acidificó la fase acuosa con ácido cítrico y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se trituró con hexano/EtOAc para obtener el ácido 7b (2,1 g, 48 %) en

25

forma de sólido cristalino.

TLC: MeOH al 30 %/DCM (Fr: 0,3)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,72 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 2H).

5

7b a 7c

2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-metilo



10

Se disolvió ácido (R)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxiopropanoico (7b) (2,1 g, 7,66 mmol) en THF (20 ml), se enfrió a 0 °C, y se añadió diazometano [preparado a partir de N-nitrosometil urea (2,32 g, 22,9 mmol) y una solución de KOH al 40 % (100 ml) en éter (60 ml)] a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h. Después de que se completara la reacción (según TCL), se vertió la mezcla de reacción en agua (80 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el éster 7c (2,0 g, 90 %).

15

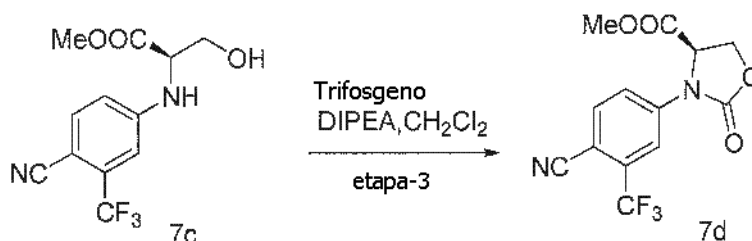
TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,7)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,74 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,91 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,19 (t, J=5,0 Hz, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,67 (s, 3H).

20

7c a 7d

3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (R)-metilo



25

Se añadió DIPEA (1,71 ml, 10,4 mmol) a una solución agitada de (R)-metil-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxiopropanoato (7c) (1,0 g, 3,47 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), enfriado a -78 °C, seguido de trifosgeno (1,54 g, 5,2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se vertió la mezcla de reacción en agua enfriada en hielo (60 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener oxazolidinona 7d (0,091 g, 84 %) en forma de jarabe.

30

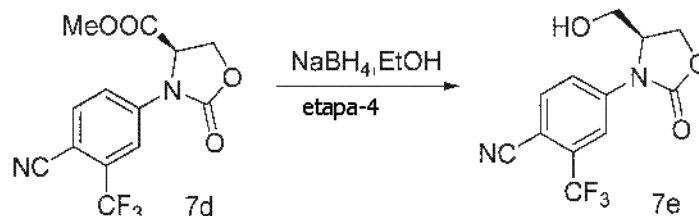
TLC: MeOH al 10 %/DCM (Fr: 0,6)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,31 (d, J= 1,5Hz, 1H), 8,20 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 5,60 (dd, J= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,75-4,66 (m, 2H), 3,73 (s, 3H).

35

7d a 7e

(R)-4-(4-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



5

Se añadió NaBH₄ (172 mg, 4,55 mmol) a 0 °C a una solución agitada de (R)-metil-3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato (7d) (1,3 g, 4,14 mmol) en EtOH (50 ml), en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se evaporaron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con solución de NH₄Cl saturada (100 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener el alcohol 7e (0,65 g, 55 %) en forma de sólido blanco.

10

15 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (F_r: 0,2)

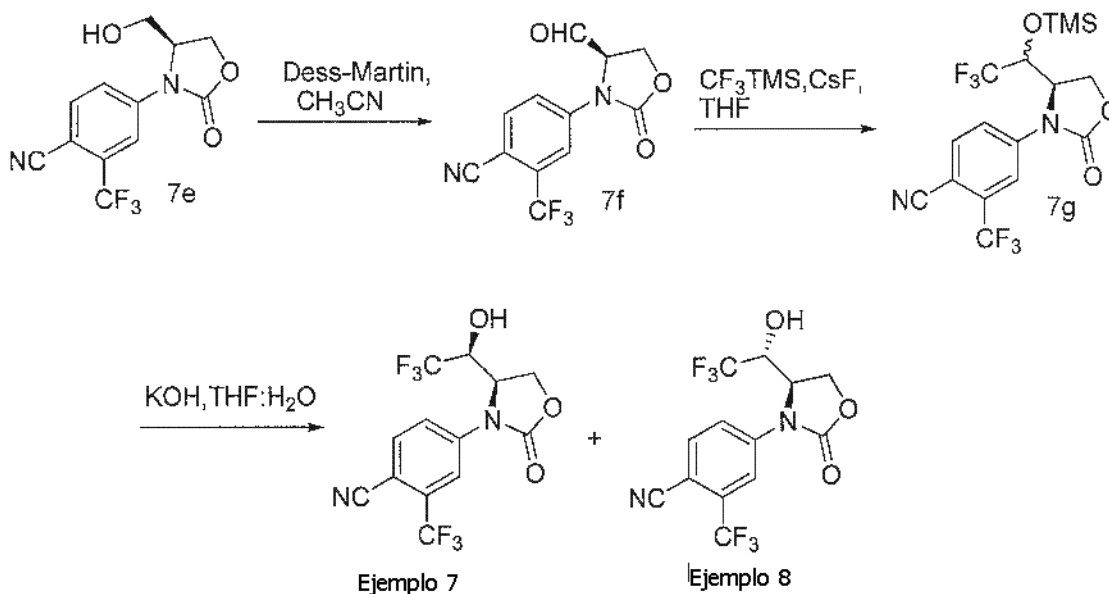
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,38 (d, J= 1,5Hz, 1H), 8,18 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 5,14 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,53 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H).

20 7e a Ejemplos 7 y 8

4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 7 y

4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 8

25

7e a 7f

30 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,19 g, 2,8 mmol) a una solución de (S)-4-(4-hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (7e) (0,4 g, 1,4 mmol) en CH₃CN (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 10 horas a 0 °C. Después de que se completara la reacción (según TLC), se añadió la solución de NaHCO₃ saturado (40 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 50 ml), Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida

para obtener el aldehído 7f (0,3 g, bruto). Se recogió el material bruto para la siguiente etapa sin purificación alguna. TLC: MeOH al 10 %/DCM (Fr: 0,6)

7f a 7g

5 Se disolvió el aldehído bruto 7f (0,3 g, 1,05 mmol) en THF (10 ml), se añadió CsF (0,16 g, 1,05 mmol) seguido de CF₃TMS (1,5 g, 10,5 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 3 horas a 0 °C. Tras completar la reacción (por medio de TLC) se inactivó la mezcla de reacción con una solución de NH₄Cl 0,1 N (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 80 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el éter silílico 7 g en forma de mezcla de diastereómeros (0,3 g, bruto). Se recogió el residuo bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,6).

7g a Ejemplos 7 y 8

15 Se añadió KOH (118 mg, 2,11 mmol) disuelto en agua (5 ml) a 0 °C a una solución de éter silílico bruto 7 g (0,3 g, 0,7 mmol) en THF (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía en columna para obtener 7 (18,7 mg) y 8 (10,0 mg) ambos en forma de sólidos blancos. TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,3 (7) y 0,7 (8))

Ejemplo 7

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,20 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 8,02 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 5,24 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,59 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 2H).

Masa (ESI) 353,2 [M⁻¹]

Pureza HPLC: 97,56 %

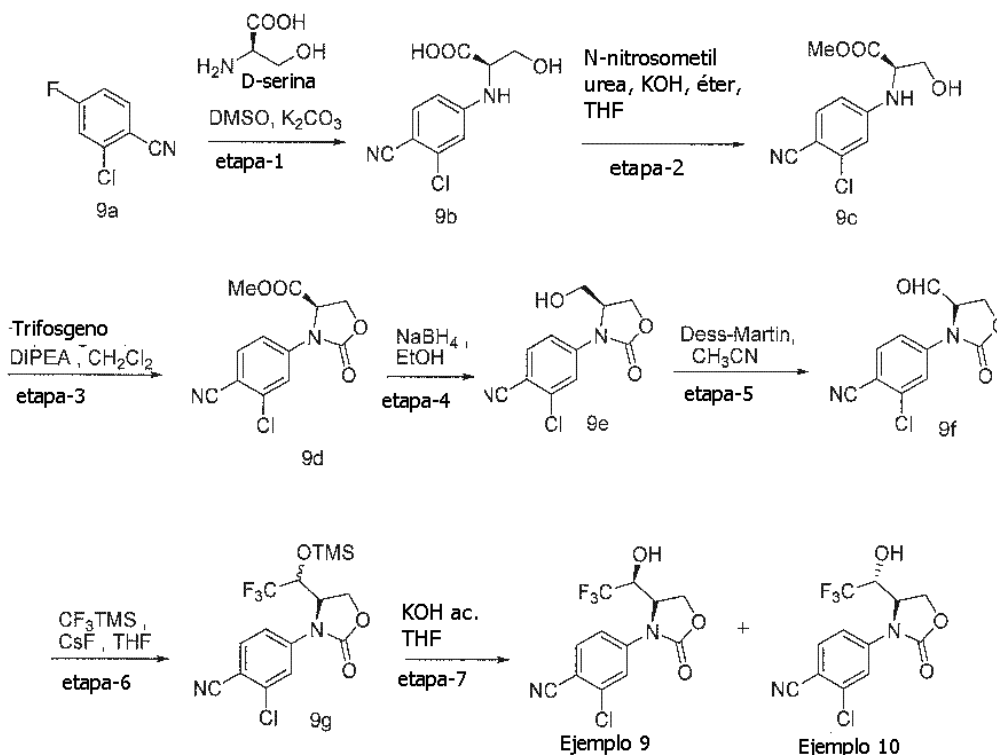
Ejemplo 8

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,25 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 5,26 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J= 6,5 Hz, 2H), 4,30 (t, J= 7,5 Hz, 1H).

Masa (ESI): 353,6[M⁻¹]

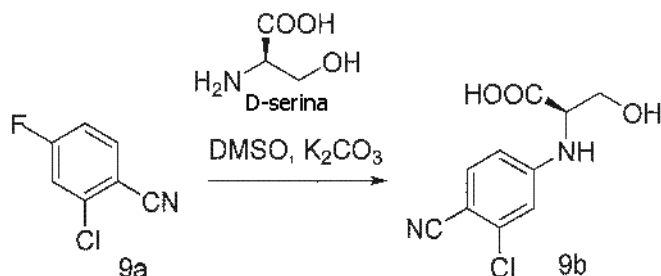
35 Pureza HPLC: 98,06 %

Ejemplos 9 a 10



9a a 9b

Ácido (R)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxiopropanoico



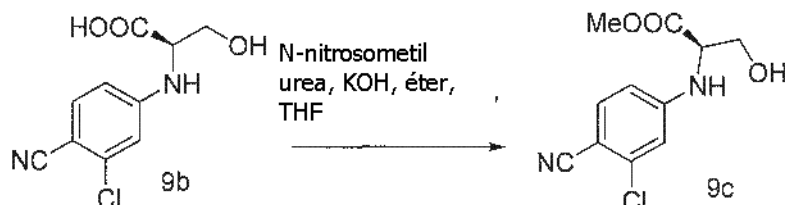
5 Se añadió K_2CO_3 (3,5 g, 25,3 mmol) a una solución de D-serina (2,98 g, 28,4 mmol) en DMSO (30 ml) seguido de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (9a) (2,0 g, 12,8 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C y se agitó durante 12 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (20 ml). Se acidificó la fase acuosa con ácido cítrico y se sometió a extracción con EtOAc (33 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el ácido 9b (1,7 g, bruto) en forma de sólido blanco que se recogió para la etapa siguiente sin purificación.

10 TLC: MeOH al 10 %/DCM (Fr: 0,4)

15 RMN 1H (200 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,74 (dd, $J = 4,6, 2,6$ Hz, 2H).

9b a 9c

2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-metilo



25 Se disolvió ácido (R)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxiopropanoico (9b) (3,1 g, 12,9 mmol) en THF (30 ml) y se añadió diazometano [preparado por medio de N-nitrosometil urea (6,5 g, 64,3 mmol) y solución de KOH al 40 % (40 ml) en éter (30 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 3 h a 0 °C. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener un éster 9c (3,0 g, 93 %) en forma de sólido blanco.

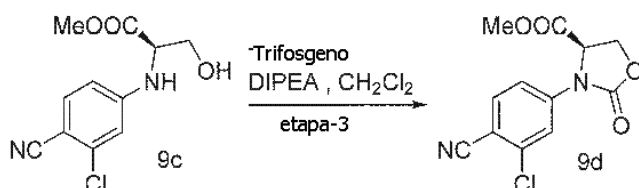
30 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,6)

RMN 1H (200 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 5,18 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,66 (s, 3H).

Masa (ESI): 255 [$M^+ + 1$]

9c a 9d

3-(3-cloro-4-cianofenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (R)-metilo



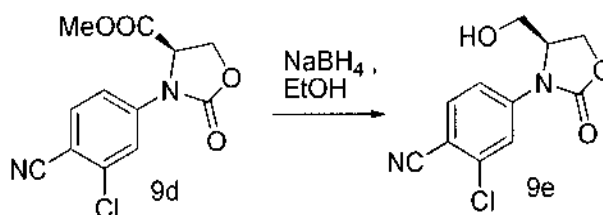
Se añadió DIPEA (2,1 ml, 13,2 mmol) a una solución agitada de 2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-metilo (9c) (1,0 g, 4,44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 ml), enfriado a -78 °C, seguido de trifosgeno (1,9 g, 6,4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (20 ml). Se lavó el extracto orgánico con solución de salmuera saturada (2 x 15 ml), se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener la oxazolidinona 9d (0,95 g, 79 %) en forma de sólido blanco.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,7)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,02-7,98 (m, 2H), 7,62 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 5,52 (dd, J= 8,8, 3,4 Hz, 1H), 4,75-4,56 (m, 2H), 3,73 (s, 3H).

9d a 9e

(S)-2-cloro-4-(4-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)benzonitrilo



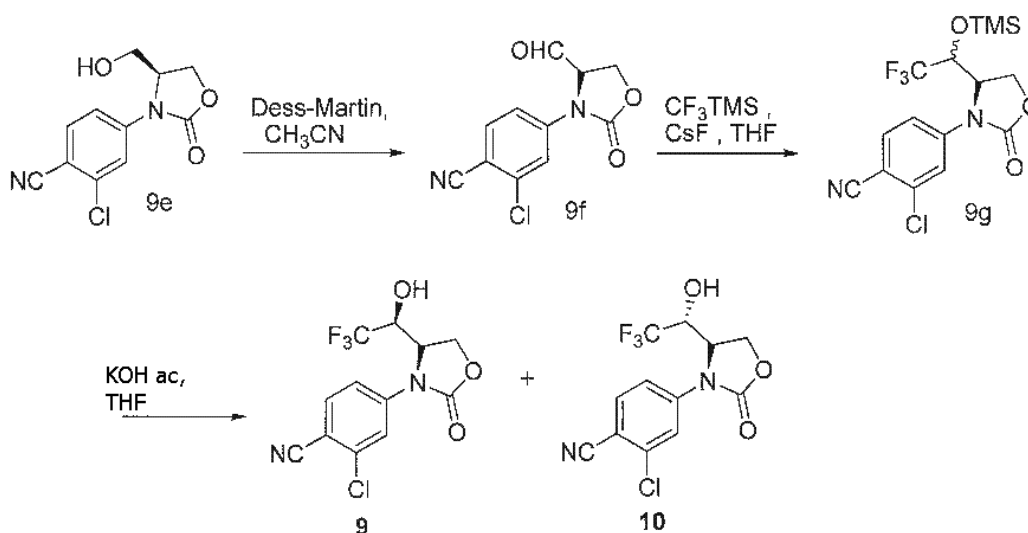
Se añadió NaBH₄ (84 mg, 2,22 mmol) a una solución agitada de (R)-metil-3-(3-cloro-4-cianofenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato (9d) (0,6 g, 2,14 mmol) en EtOH (15 ml), enfriado a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. Se llevó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. Después de que se completara la reacción (según TLC), se evaporaron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con NH₄Cl acuoso (10 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml), se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se trituró el residuo bruto con hexano para proporcionar el alcohol 9e (0,2 g, 37 %) en forma de sólido blanco.

TLC: EtOAc al 40 %/Hexano (Fr: 0,3)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,50 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H).

9e a Ejemplos 9 y 10

2-cloro-4-((S)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il) benzonitrilo 9 y 2-cloro-4-((S)-2-oxo-4-((R)- 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il) benzonitrilo 10



9e a 9f

5 Se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,1 g, 2,6 mmol) a una solución agitada de (S)-2-cloro-4-(4-hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)benzocitrilo (9e) (0,5 g, 1,78 mmol) en CH₃CN (20 ml), en atmósfera de nitrógeno. Se llevó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se añadió solución saturada de NaHCO₃ (40 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml), se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el aldehído 9f (0,35 g, bruto). Se recogió el material bruto para la siguiente etapa sin purificación alguna. TLC: 10 % MeOH/DCM (Fr: 0,7).

9f a 9g

15 Se disolvió aldehído bruto 9f (0,3 g, 1,01 mmol) en THF (10 ml), enfriado a 0 °C y se añadió CsF (0,15 g, 1,0 mmol) seguido de CF₃TMS (1,4 g, 9,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción (según TLC), se inactivó la mezcla de reacción con solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con agua (2 x 20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener éter silílico 9 g en forma de mezcla de diastereómeros (0,2 g, bruto) que se usó para la etapa siguiente sin purificación.

20 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,8 y 0,9)

9g a Ejemplo 9 y 10

25 Se KOH (85 mg, 1,5 mmol) en agua (5 ml) a una solución agitada de éter silílico 9 g (0,2 g, 0,5 mmol) en THF (5 ml), a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 10 ml) y se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en columna, por medio de la cual se separaron **9** y **10** pero todavía presentaron contaminación debida a impurezas. Se purificó la fracción impura **9** por medio de HPLC de preparación para obtener 0,016 g de compuesto puro en forma de sólido blanco. Por otra parte, se purificó de forma adicional la fracción impura **10** por medio de cromatografía en columna y se trituró con n-pentano para proporcionar 0,020 g de compuesto puro en forma de sólido blanco.

35 TLC: EtOAc al 60 %/Hexano (Fr: 0,3 **9** y 0,5 **10**)

Ejemplo 9

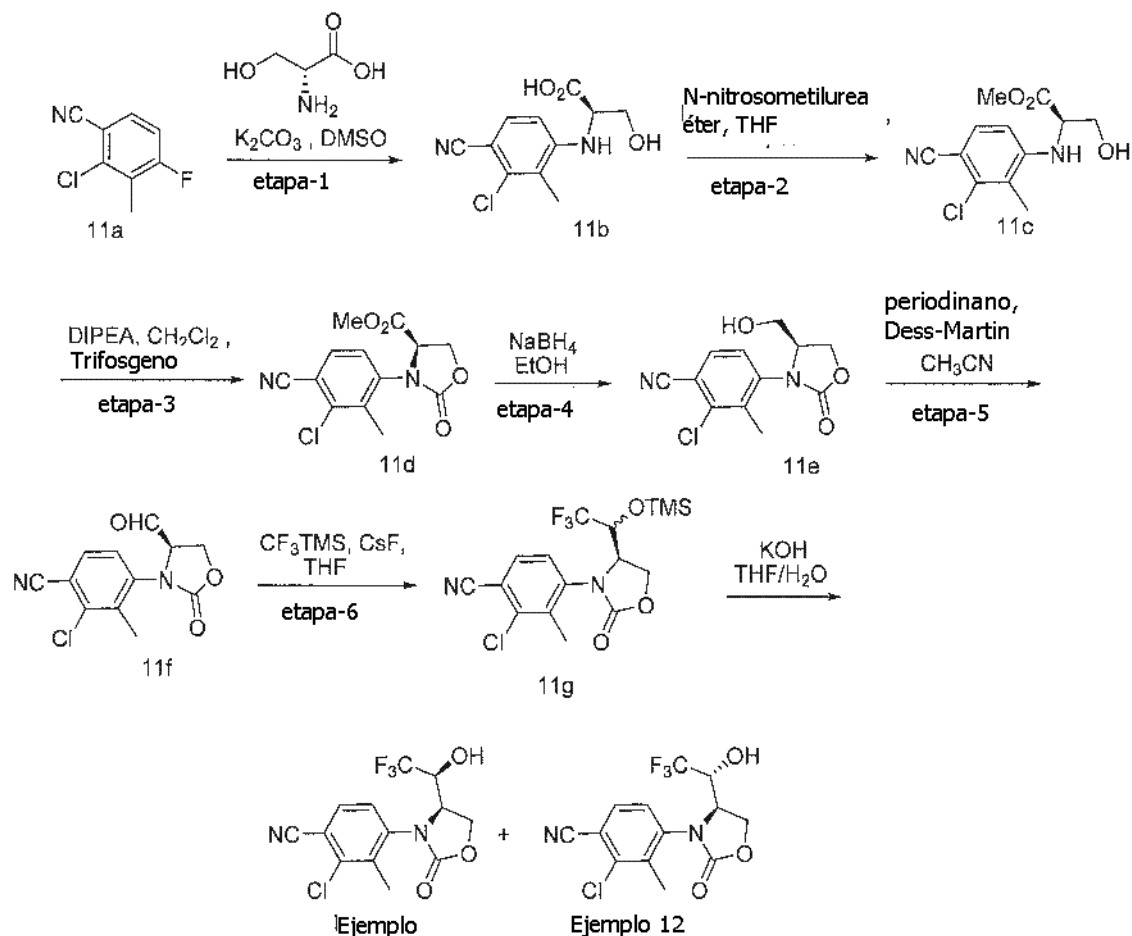
40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,00 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,56 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H).
Masa (ESI) 320,1 [M⁺]
Pureza HPLC: 95,7 %

Ejemplo 10

45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,06 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 5,18 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,25 (t, J= 7,5 Hz, 1H).
Masa (ESI): 319,8 [M⁻¹]
Pureza HPLC: 98,0 %

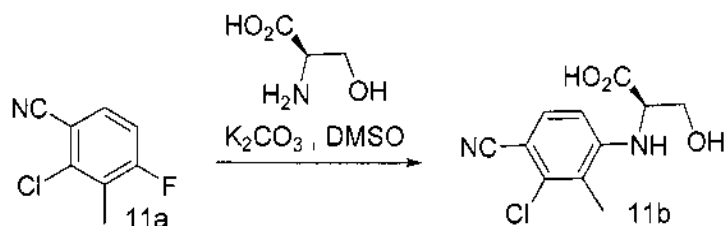
50

Ejemplos 11 y 12



11a a 11b

5 Ácido (R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropanoico

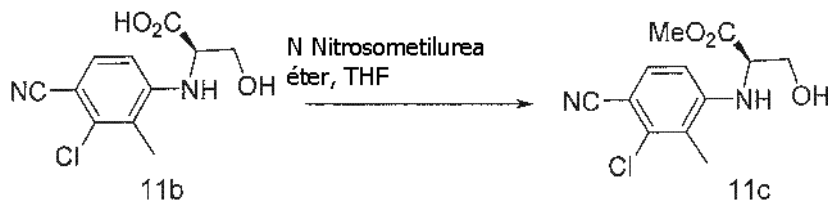


Se añadió D-serina (1,4 g, 13,3 mmol) a una solución agitada de 2-cloro-4-fluoro-metilbenzonitrilo (11a) (1,0 g, 5,8 mmol) en DMSO (10 ml), seguido de K_2CO_3 (1,7 g, 12,3 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 90 °C durante 12 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se vertió la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo (300 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (100 ml). Se acidificó la fase acuosa con ácido cítrico (pH ~3) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para la obtención del ácido 11b (0,3 g, bruto) en forma de sólido blanquecino. Se recogió el material bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC: MeOH al 10 %/DCM (F_r: 0,2)

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 8,2-10,2 (s a, 1H), 7,54 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,22 (s a, 1H), 2,25 (s, 3H).

11b a 11c

2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-metilo



5

Se añadió diazometano [preparado por medio de N-nitrosometil urea (0,35 g, 3,4 mmol) y solución de KOH al 40 % (20 ml) en éter (30 ml) a 0 °C a una solución de ácido (R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi propanoico (11b) (0,3 g, 1,1 mmol) en THF (20 ml), y se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el éster 11c (0,25 g, 80 %) en forma de sólido blanco.

10

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (F_r: 0,6)

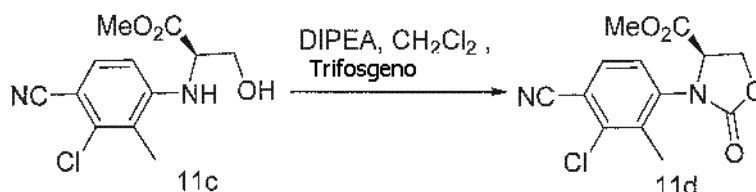
15

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,54 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 5,24 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

11c a 11d

3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (R)-metilo

20



25

Se añadió DIPEA (0,5 ml, 3,0 mmol) a una solución agitada de (R)-metil-2-(3-cloro-4-ciano-2-metil fenilamino)-3-hidroxiopropanoato (11c) (250 mg, 0,92 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml), enfriado a -78 °C, seguido de trifosgeno (0,4 g, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se vertió la mezcla de reacción en agua (30 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtenerla oxazolidinona 11d (0,150 g, 55 %).

30

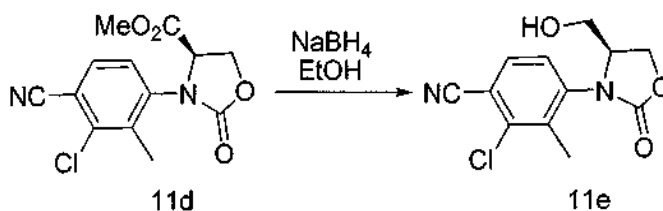
TLC: MeOH al 10 %/DCM (F_r: 0,5)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,92 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,82 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

11d a 11e

(S)-2-cloro-4-(4-(hidroximetil)-2-oxo oxazolidin-3-il)-3-metilbenzonitrilo

35



40

Se añadió NaBH₄ (21 mg, 0,56 mmol) a una solución agitada de 3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-2-oxo oxazolidin-4-carboxilato de metilo (11d) (0,15 g, 0,5 mmol) en EtOH (20 ml), enfriado a 0 °C. Se permitió el calentamiento de la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. Después de que se completara la reacción (según TLC), se evaporaron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con agua (40 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para proporcionar el alcohol 11e (0,085 g, 65 %).

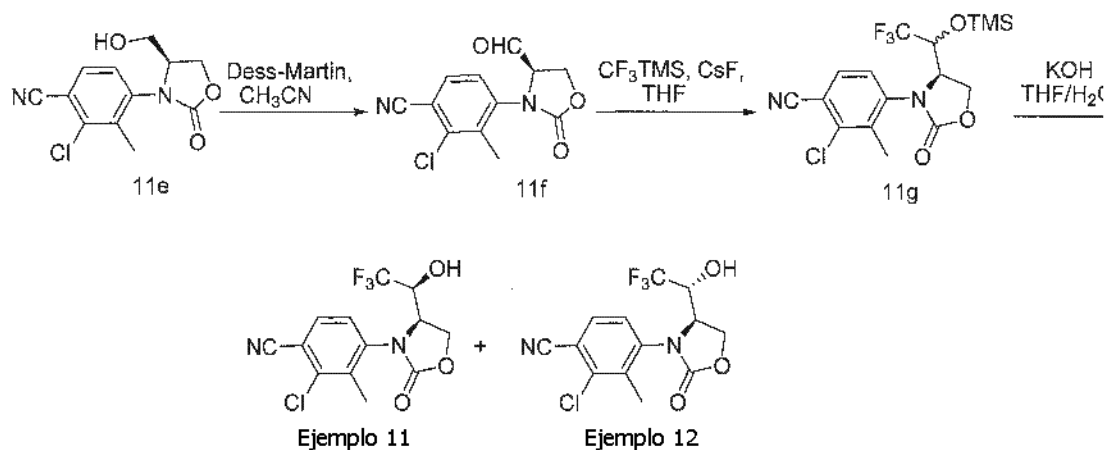
TLC: MeOH al 10 %/DCM (Fr: 0,3)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,92 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 5,08 (t, J= 5,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 4,46 (bs, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,31 (s, 3H).

11e a Ejemplo 11 y 12

2-cloro-3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo 11

2-cloro-3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)oxazolidin-3-yl)benzonitrilo 12



15 11e a 11f

Se añadió peryodinato de Dess-Martin (2,5 g, 6,0 mmol) a una solución agitada de (S)-2-cloro-4-(4-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-metilbenzonitrilo (11e) (0,8 g, 3,0 mmol) en CH₃CN (100 ml), enfriado a 0 °C, y se llevó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de que se completara la reacción (según TCL), se añadió solución saturada de NaHCO₃ (80 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el aldehído 11f (0,45 g, bruto) en forma de sólido que se recogió para la etapa siguiente sin purificación.

TLC: MeOH al 10 %/DCM (Fr: 0,6)

25 11f a 11g

Se añadió CsF (0,22 g, 1,5 mmol) a una solución de aldehído 11f (0,45 g, 1,5 mmol) en THF (10 ml), enfriado a 0 °C, seguido de CF₃TMS (0,22 g, 1,5 mmol) y se agitó durante 2 horas a 0 °C. Después de que se completara la reacción (según TCL), se inactivó la mezcla de reacción con una solución saturada de NH₄Cl (40 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el éter silílico 11 g en forma de mezcla de diastereómeros (0,5 g, bruto). Se continuó con el material bruto sin purificación.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,8 y 0,9)

35 11g a Ejemplo 11 y 12

Se disolvió éter silílico bruto 11 g (0,5 g, 1,2 mmol) en THF (20 ml), enfriado a 0 °C, y se añadió KOH (0,2 g, 3,6 mmol) en agua (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta que se purificó por medio de cromatografía seguida de HPLC de preparación para obtener 11 (0,040 g) y 12 (0,130 g) ambos en forma de sólidos blanquecinos.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,3 11 y 0,6 12)

45 Ejemplo 11

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,88 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,69 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

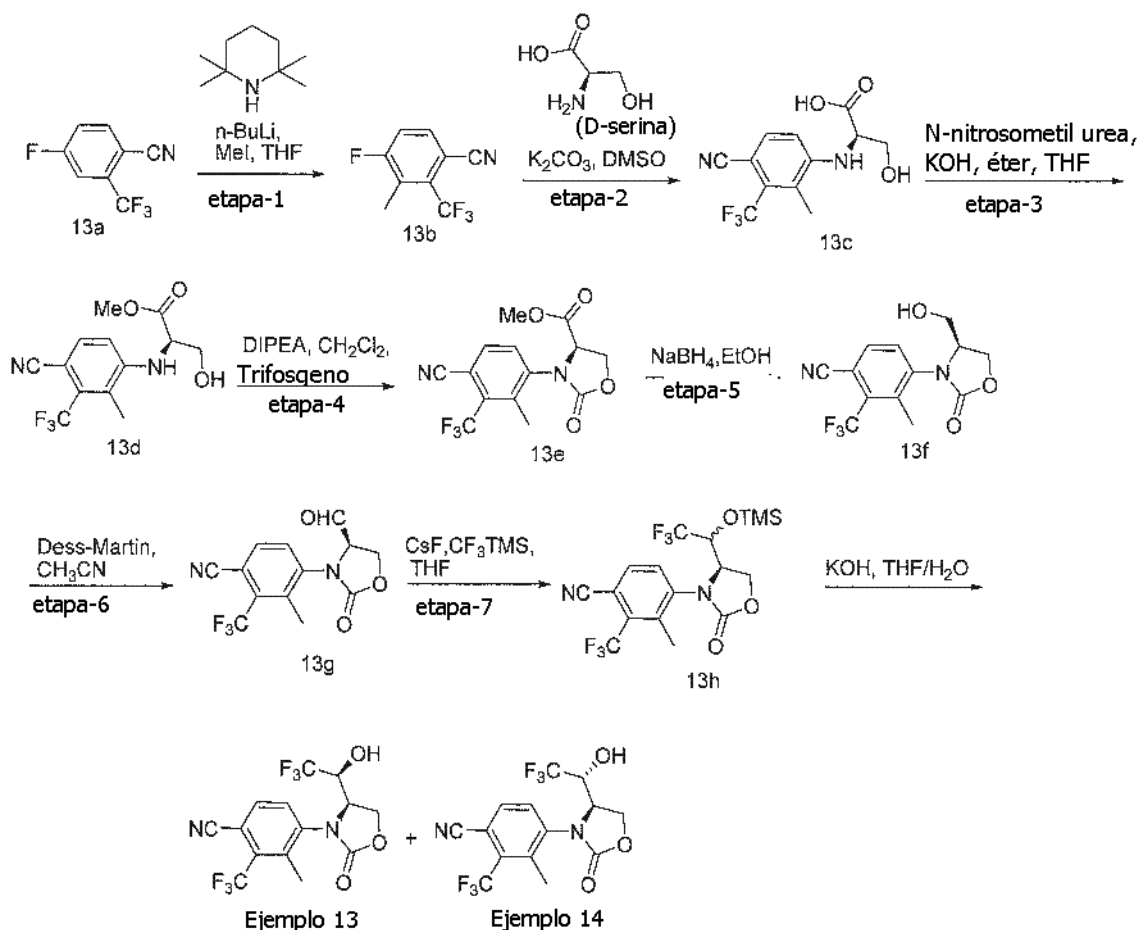
Pureza HPLC: 95,82 %

Ejemplo 12

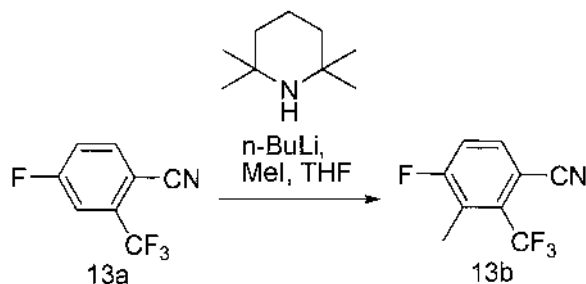
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,97 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,61 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 4,53 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 2,31 (s, 3H).
Pureza HPLC: 98

Ejemplos 13 y 14

10



15 13a a 13b
4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil) benzo nitrilo



20 Se añadió gota a gota n-BuLi (2,9 ml, solución 2,5 M en hexano, 8,2 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,4 ml, 8,2 mmol) en THF seco (4 ml), enfriada a -78 °C, en atmósfera de nitrógenos. Tras agitar durante 30 minutos a -78 °C, se llevó la solución resultante a -20 °C y se agitó durante 30 minutos adicionales. Se disolvió 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (13a) (1,0 g, 5,2 mmol) en THF seco (8 ml), enfriado a -78 °C, y se añadió la solución de piperidina litiada preparada anteriormente en atmósfera de nitrógeno. Trascorridas 5 horas, se

añadió MeI (0,6 ml, 9,3 mmol) a la mezcla de reacción al tiempo que se mantenía la temperatura en $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se llevó lentamente la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se añadió NH_4Cl acuoso (20 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados por medio de cromatografía en columna para

5 obtener el nitrilo 13b (0,25 g, 25 %) en forma de aceite amarillo.

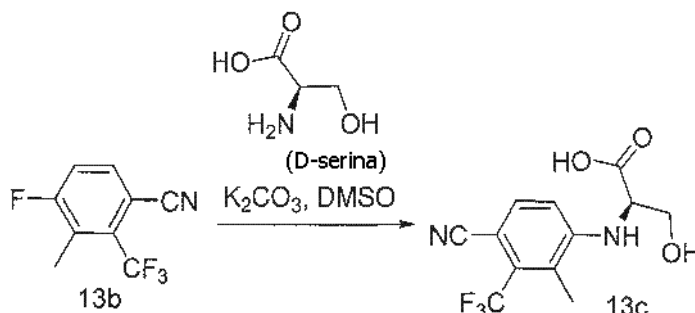
TLC: EtOAc al 7 %/Hexano (Fr: 0,5)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 7,69 (dd, $J = 8,0\text{ Hz}$, $5,5\text{ Hz}$, 1H), 7,34 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 1H), 2,45 (s, 3H).

13b a 13c

10

Ácido (R)-2-((4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)amino)-3-hidroxiopropanoico



Se añadió K_2CO_3 (1,13 g, 8,3 mmol) a una solución de D-serina (0,85 g, 4,2 mmol) en DMSO (20 ml), a temperatura ambiente, seguido de 4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)benzo nitrilo (13b) (0,88 g, 8,3 mmol). Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción resultante a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas, se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó a pH 3 usando ácido cítrico. Se sometió a extracción la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se trituró con EtOAc al 10 %/hexano para obtener el ácido 13c (0,65 g, 54 %) en forma de sólido blanquecino.

15

TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (Fr: 0,3)

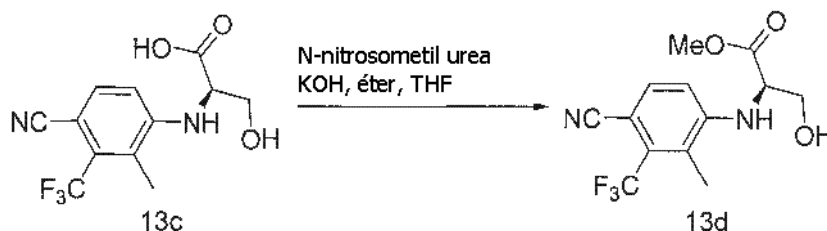
20 RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 8,30-9,50 (s a, 1H), 7,66 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 1H), 6,87 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 1H), 5,92 (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H), 4,28-4,26 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,30-3,50 (s a, 1 H), 2,26 (s, 3H).

Masa (ESI): 286,9 [M^+-1]

13c a 13d

25

2-((4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)amino)-3-hidroxiopropanoato de (R)-metilo



Se añadió diazometano [preparado por medio de N-nitrosometil urea (0,84 g, 8,3 mmol) y solución de KOH al 40 % (20 ml) en éter (20 ml)] a una solución de ácido (R)-2-((4-ciano-metil-3-(trifluorometil)fenil)amino)-3-hidroxiopropanoico (13c) (0,8 g, 2,7 mmol) en THF (20 ml), enfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 minutos. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el éster 13d (0,7 g, bruto) en forma de sólido blanco que se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

30

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,7)

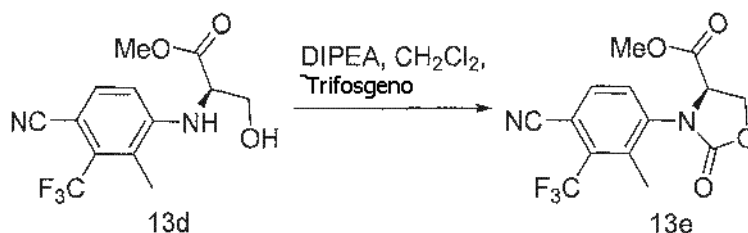
35 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 7,53 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 1H), 5,30 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,98 (t, $J = 6,0\text{ Hz}$, 1H).

Masa (ESI): 303,9 [M^++1]

40

13d a 13e

3-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (R)-metilo



5

Se añadió DIPEA (1,1 ml, 6,9 mmol) a una solución de 2-((4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxipropanoato de (R)-metilo (13d) (0,7 g, 2,3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 ml), enfriado a -78°C , seguido de trifosgeno (1,1 g, 3,6 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se llevó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de que se completara la reacción

10

(según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se sometió a extracción con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener oxazolidinona 13e (0,65 g, 85 %) en forma de sólido blanco.

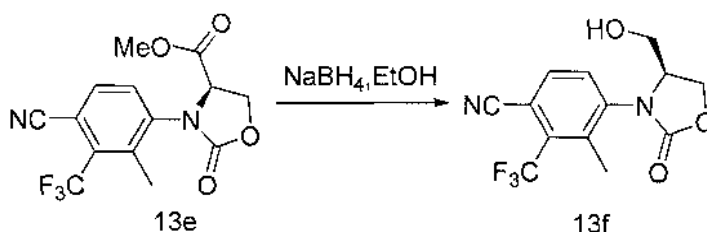
15

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 7,73 (*d*, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,66 (*d*, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,56 (dd, $J=9,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,49 (*d*, $J=1,5$ Hz, 3H).

TLC: CH_3OH al 5 %/ CH_2Cl_2 (F_r : 0,8)

13e a 13f

20 (S)-4-(4-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo



25

Se añadió NaBH_4 (0,084 mg, 2,2 mmol) a una solución de 3-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (R)-metilo (13e) (0,6 g, 1,8 mmol) en EtOH (10 ml), enfriado a 0°C , en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se retiraron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con solución de NH_4Cl saturada (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto que se purificó por

30

medio de cromatografía en columna para obtener el alcohol 13f (0,35 g, 64 %) en forma de masa de jarabe blanco.

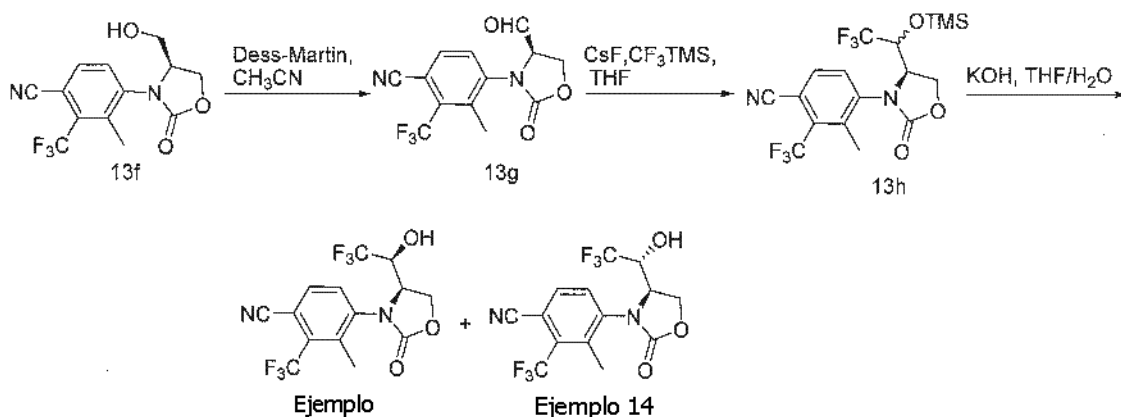
TLC: 100 % EtOAc (F_r : 0,45)
 RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm): 8,07 (*d*, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,91 (*d*, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,61 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,39 (*d*, $J=2,0$ Hz, 3H).

35

13f a Ejemplos 13 y 14

3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo **13** y

5 3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo **14**

13f a 13g

10 Se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,27 g, 3,0 mmol) a una solución de (S)-4-(4-hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-2-(trifluorometil)benzonitrilo (13f) (0,45 g, 1,5 mmol) en CH₃CN (20 ml), enfriada a 0 °C. Se agitó la reacción a 0 °C durante 16 horas, se inactivó con solución de NaHCO₃ saturada (20 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el aldehído 13 g (0,36 g, bruto). Se usó el material bruto para la siguiente etapa sin purificación.

13g a 13h

20 Se disolvió el aldehído bruto 13 g (0,36 g, 1,2 mmol) en THF (20 ml), enfriado a 0 °C y CsF (174 mg, 1,15 mmol) seguido de CF₃TMS (1,8 ml, 12,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 4 horas. Tras completar la reacción (por medio de TLÇC), se inactivó la mezcla de reacción con solución de NH₄Cl saturado (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el éter silílico 13h en forma de mezcla de diastereómeros (0,3 g, bruto). Se recogió el material bruto hasta la etapa siguiente sin purificación.

13h a Ejemplos 13 y 14

30 Se recogió el éter silílico bruto 13h (0,3 g, 0,68 mmol) en THF (10 ml), enfriado a 0 °C, y se añadió KOH disuelto (0,112 g, 2,03 mmol) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora, se diluyó con agua (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna por medio de HPLC de preparación para obtener **13** (0,050 g) y **14** (0,018 g) ambos como sólidos blancos.

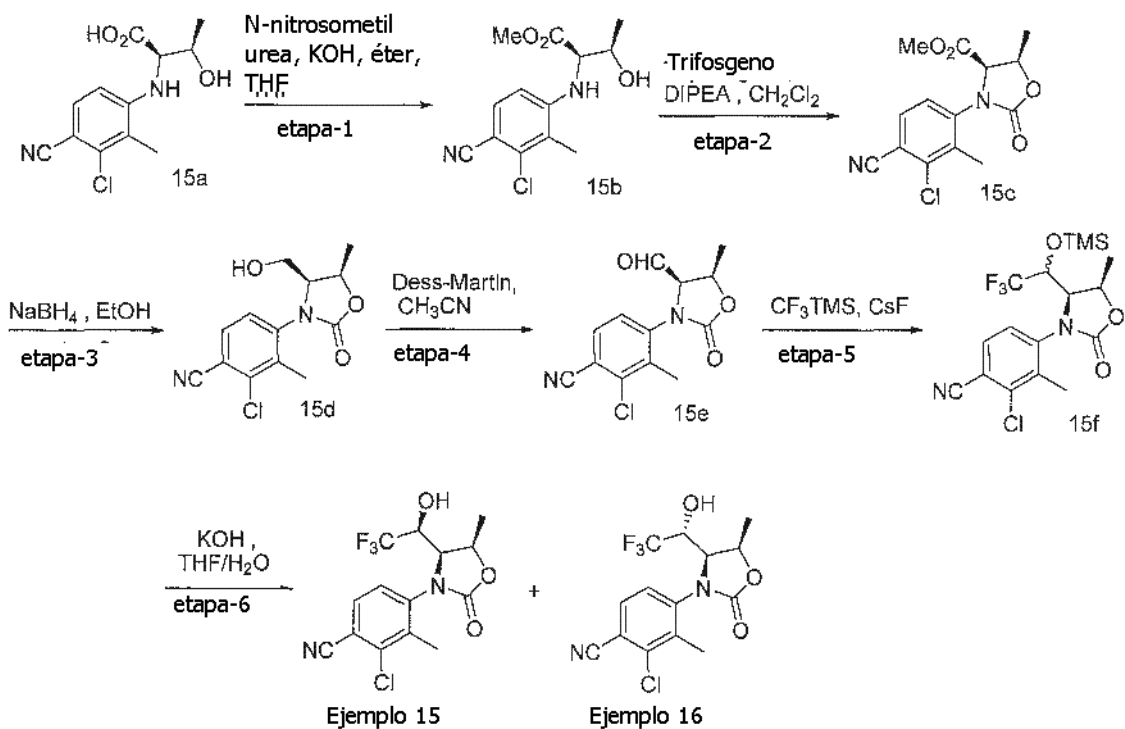
Ejemplo 13

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s a, 1H), 4,74 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,50-4,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).
Pureza HPLC: 98,13 %
Masa (ESI): 367,7[M⁺-1]

Ejemplo 14

45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,62-4,53 (m, 2H), 4,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).
Pureza HPLC: 92,98 %
Masa (ESI): 481,1 [M⁺+TFA]

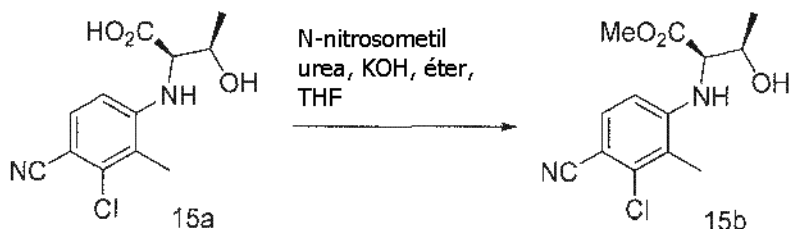
Ejemplos 15 y 16



15a a 15b

5

2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoato de (2R,3R)-metilo



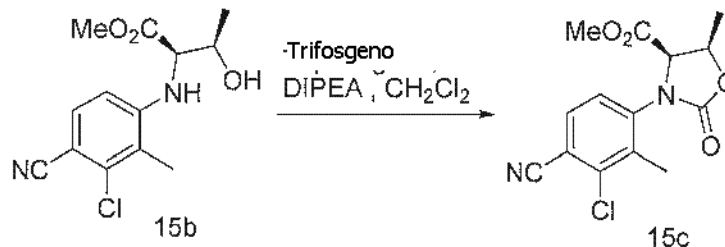
10 Se añadió diazometano [preparado a partir de N-nitrometil urea (2 g, 19,8 mmol) y una solución de KOH al 40 % (90 ml) en éter (100 ml)] a una solución de ácido (2R, 3R)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoico (se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO2009/105214) (15a) (3 g, 11,16 mmol) en THF seco (20 ml), enfriado a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 minutos a 0 °C. Después de que se completara la reacción (según TLC), se evaporaron los volátiles a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener el éster 15b (2,2 g, 69 %) en forma de sólido blanco.

15 TLC: MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ (F_r: 0,8)
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,56 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,27 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,21 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

20

15b a 15c

3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (4R,5R)-metilo



5

Se añadió DIPEA (3,0 ml, 18,2 mmol) a una solución de 2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoato de (2R, 3R)-metilo (15b) (1,7 g, 6,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), enfriado a -78 °C, seguido de trifosgeno (2,66 g, 9,0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (10 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Tras completar la reacción (por medio TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua enfriada en hielo (40 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener oxazolidinona 15c (1,5 g, 81 %) en forma de sólido blanco.

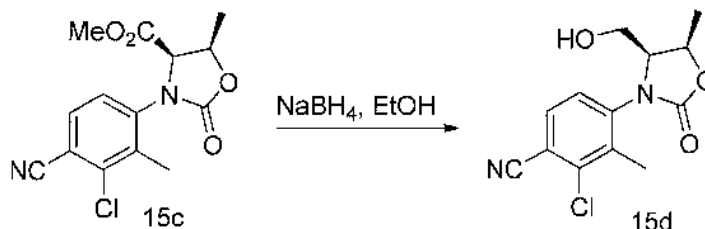
15 TLC: MeOH al 5 % /CH₂Cl₂ (Fr: 0,8)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,90 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 5,35 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,26 (d, J= 5,5 Hz, 3H).

15c a 15d

20

2-cloro-4-((4S,5R)-4-(hidroximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metilbenzonitrilo



Se añadió NaBH₄ (0,2 g, 5,3 mmol) a una solución agitada de 3-(3-cloro-4-ciano-2-metil fenil)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (4R, 5R)-metilo (15c) (1,5 g, 4,8 mmol) en EtOH (100 ml), enfriado a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 horas adicionales. Después de que se completara la reacción (según TCL), se retiraron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con agua fría (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el alcohol 15d (1,1 g, 80 %) en forma de jarabe.

30 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,4)

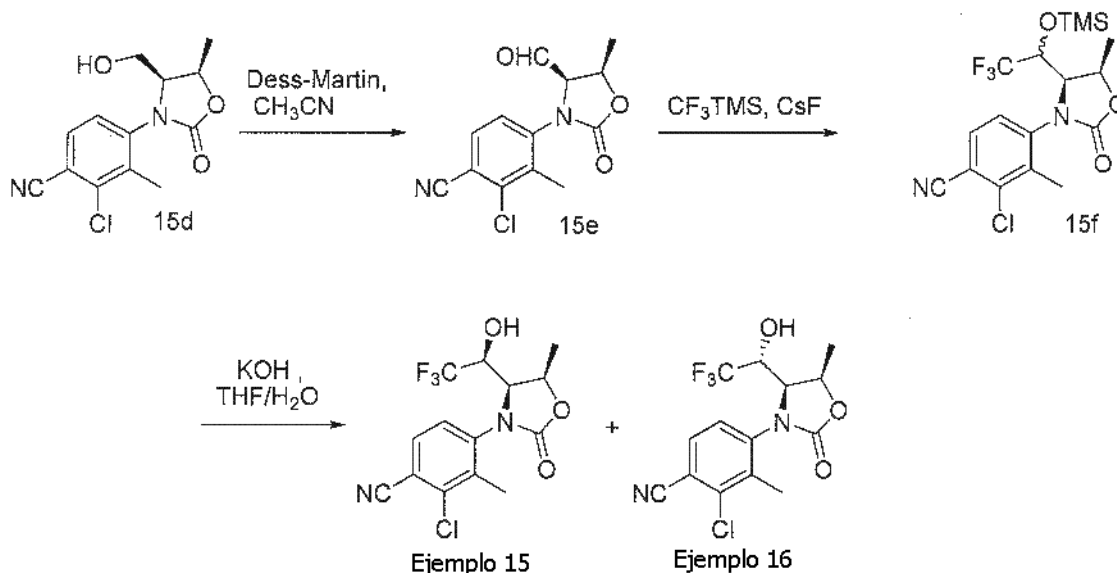
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,92 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

35 Masa (ESI): 279,4 [M⁺-1]

15d a Ejemplos 15 y 16

2-cloro-3-metil-4-((4S,5R)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il) benzonitrilo **15** y

5 2-cloro-3-metil-4-((4S,5R)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo **16**



15d a 15e

10 Se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,45 g, 3,42 mmol) a una solución de 2-cloro-4-((4S, 5R)-4-(hidroximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metilbenzonitrilo (15d) (0,5 g, 1,8 mmol) en CH₃CN (30 ml), enfriado a 0 °C. Se llevó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción (según TLC), se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a extracción EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el aldehído 15e (0,45 g, bruto) en forma de jarabe que se recogió para la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 TLC: MeOH al 10 %/DCM (Fr: 0,7).

15e a 15f

20 Se disolvió el aldehído bruto 15e (0,45 g, 1,6 mmol) en THF (50 ml), enfriado a 0 °C, y se añadió CsF (245 mg, 1,6 mmol) seguido de CF₃TMS (2,3 g, 16,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 horas a 0 °C. Después de que se completara la reacción (según TLC), se inactivó la mezcla de reacción con solución de NH₄Cl saturada (50 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 200 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para permitir el éter silílico 15f en forma de mezcla de diastereómeros (0,6 g, bruto) que se utilizó posteriormente sin purificación.

25 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,6 y 0,8)

15f a Ejemplos 15 y 16

30 Se añadió KOH (0,24 g, 4,3 mmol) en agua (20 ml) a una solución de éter silílico 15f (0,6 g, 1,4 mmol) en THF (20 ml), enfriada a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 1 horas, se diluyó con agua (40 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 80 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta que se purificó por medio de cromatografía en columna seguido por HPLC de preparación para obtener 15 (35 mg) y 16 (18 mg) ambos en forma de sólidos blancos.

35 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,3 **15** y 0,6 **16**)

Ejemplo 15

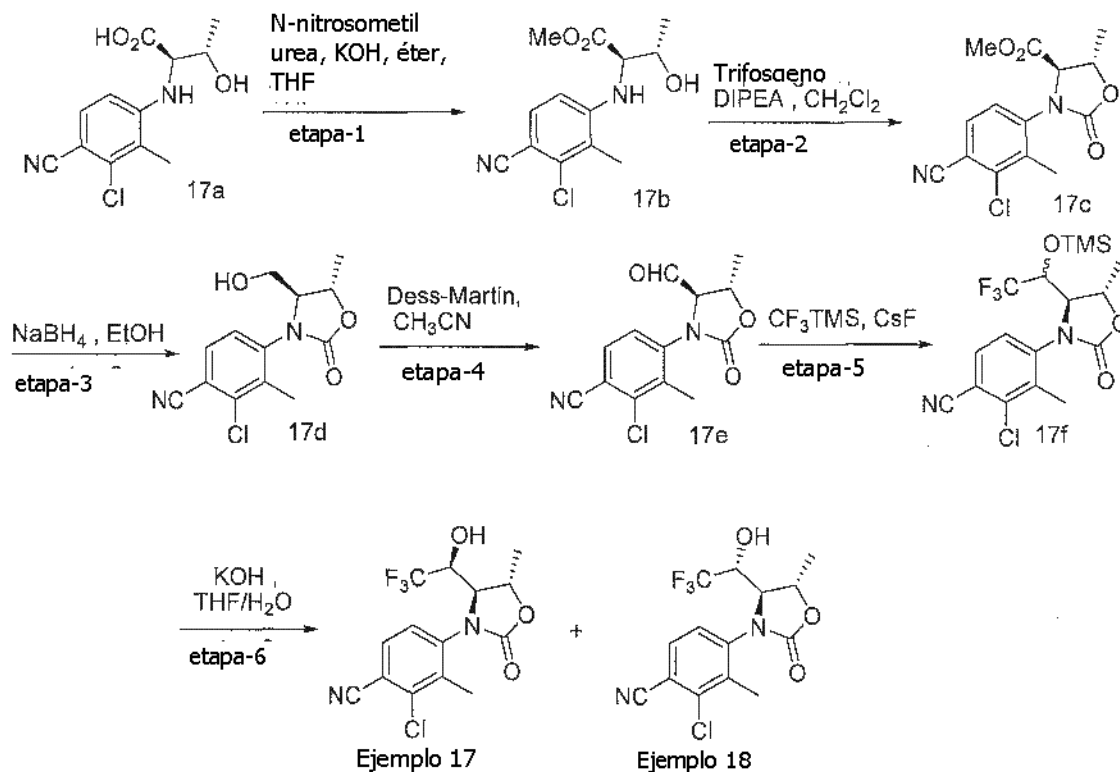
40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,89 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 6,93 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 4,66 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J=8,0 Hz, 2H), 2,33(s, 3H), 1,53 (d, J=6,0 Hz, 3H)
 Masa (ESI): 347,1 [M⁺-1]
 Pureza HPLC: 99,75 %

Ejemplo 16

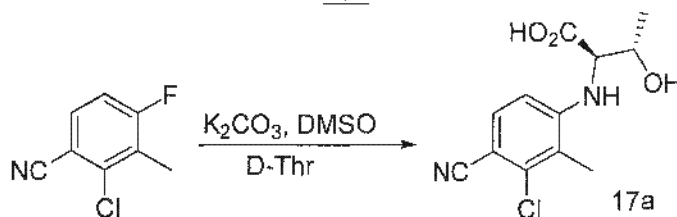
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,97 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,11 (s a, 1H), 4,90 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 3,96 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,50 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

5 Masa (ESI): 347,0 [M⁺-1]

Pureza HPLC: 98,68 %

Ejemplos 17 y 18

17a



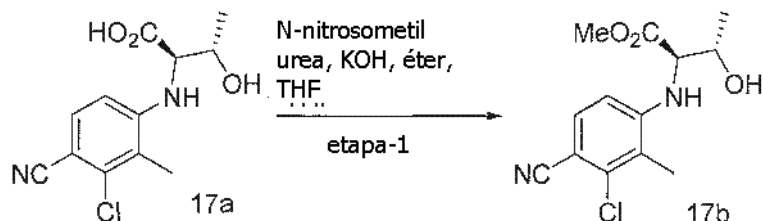
10 Se añadió K₂CO₃ (4,7 g, 34,8 mmol) a una solución agitada de D-treonina (4,63 g, 38,8 mmol) en DMSO (50 ml),
enfriada a 0 °C. Tras agitación durante 15 minutos, se añadió 2-cloro-4-fluoro-3-metilbenzonitrilo (3,0 g, 17,7 mmol) a
15 la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C durante 36 horas. Después de que se
completara la reacción (según TLC), se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua
(50 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 30 ml). Se acidificó la fase acuosa por medio de ácido cítrico (pH 2-
3) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua
enfriada en hielo (5 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el
20 producto bruto. Se trituró el material bruto con EtOAc al 10 %/hexano para obtener el ácido 17a (2,0 g, 42 %) en
forma de sólido blanquecino.

TLC: MeOH al 30 %/DCM (F_r: 0,2)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,54 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 5,46 (d, J= 9,0 Hz, 1H),
4,25-4,23 (dd, J= 6,5, 3,5 Hz, 1H), 4,13-4,11 (dd, J= 8,5, 3,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,19 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

17a a 17b

2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoato de (2R,3S)-metilo



5

Se añadió diazometano [preparado por medio de N-nitrosometil urea (2,2 g) y solución de KOH al 40 % (90 ml) en éter (40 ml) a 0 °C a una solución de ácido (2R, 3S)-2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoico (17a) (2,0 g, 7,9 mmol) en THF (20 ml), enfriado a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se trituró con hexano para obtener el éster 17b (1,8 g, 86 %) en forma de sólido blanco.

10

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,6)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,38 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,04 (dd, J= 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 1,33 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

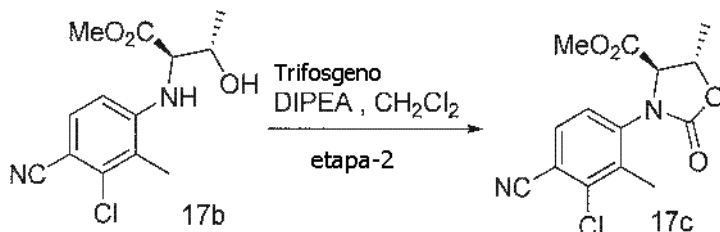
Masa (ESI): 283 [M⁺+1]

15

17b a 17c

3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo

20



Se añadió DIPEA (3 ml) a una solución de 2-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenilamino)-3-hidroxi butanoato de (2R, 3S)-metilo (17b) (1,8 g, 6,3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), enfriado a -78 °C, seguido de trifosgeno (2,8 g, 9,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener oxazolidinona 17c (1,2 g, 61 %) en forma de sólido blanco.

25

TLC: EtOAc al 40 %/Hexano (Fr: 0,6)

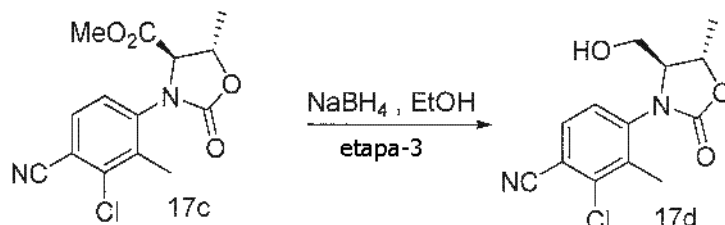
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,56 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 4,77 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,43 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,70 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

30

35

17c a 17d

2-cloro-4-((4S, 5S)-4-(hidroximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metilbenzonitrilo

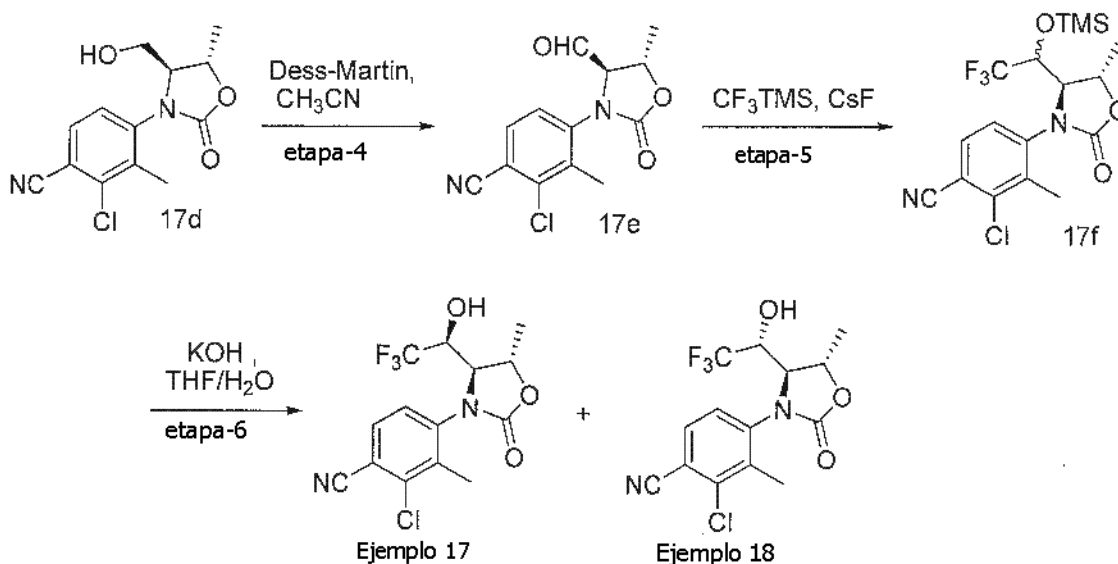


5

Se recogió oxazolidinona 17c (1,2 g, 4,0 mmol) en EtOH (20 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (0,176 g, 4,6 mmol) y se agitó a 0 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se evaporaron los volátiles a presión reducida y se diluyó con NH₄Cl acuoso (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos combinados con NH₄Cl acuoso (2 x 50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el alcohol 17d (1,0 g, 91 %), en forma de sólido blanquecino.

TLC: EtOAc al 60 %/Hexano (F_r: 0,3)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,92 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,49 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

17d a Ejemplos 17 y 182-cloro-3-metil-4-((4S, 5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2, 2, 2-trifluoro-1-hidroxietil) oxazolidin-3-il) benzonitrilo **17 y**2-cloro-3-metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo **18**17d a 17e

Se añadió por partes peryodinano de Dess-Martin (1,8 g, 4,2 mmol) a una solución de 2-cloro-4-((4S, 5S)-4-(hidroximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metilbenzonitrilo (17d) (0,6 g, 2,14 mmol) en CH₃CN (20 ml), enfriado a 0 °C, en condiciones de presión de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3 horas adicionales. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con una solución de NaHCO₃ acuoso (20 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el aldehído 17e (0,5 g, bruto) en forma de sólido blanquecino que se recogió para la etapa siguiente sin purificación alguna.

TLC: MeOH al 10 %/DCM (F_r: 0,5)

17e a 17f

Se añadió CsF (0,271 g, 1,7 mmol) a una solución de aldehído bruto 17e (0,5 g, 1,79 mmol) en THF seco (30 ml) seguido de CF_3TMS (3,6 ml, 17,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se continuó la reacción a 0 °C durante 16 h. Después de que se completara la reacción (según TLC), se inactivó la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener éter silílico 17f como mezcla de diastereómeros (0,4 g, bruto). Se usó el material bruto para la siguiente etapa sin purificación.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,3y0,6)

17f a Ejemplos 17 y 18

Se disolvió éter silílico 17f (0,4 g, 0,95 mmol) en THF (20 ml), enfriado a 0 °C y se añadió KOH (0,156 g, 0,28 mmol) en agua (20 ml). Se agitó la reacción a 0 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar la mezcla bruta que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener 17 (0,032 g) y 18 (0,016 g) ambos como sólidos blancos.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,3 17 y 0,4 18)

Ejemplo 17

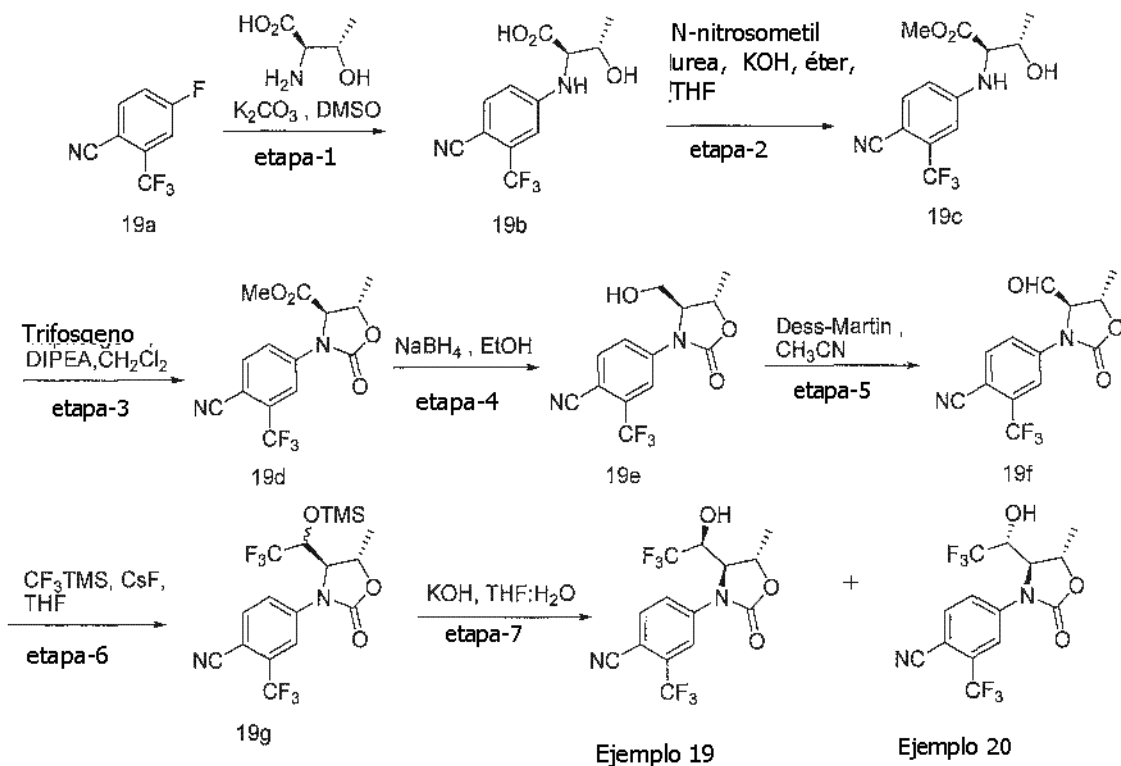
RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm): 7,89 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 6,93 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,53 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

Masa: 347,3 [M^+-1] Pureza HPLC: 96,3 %

Ejemplo 18

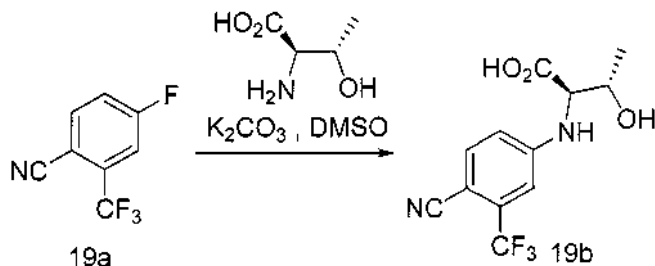
RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm): 7,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,11 (s a, 1H), 4,89 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,44-4,42 (s a, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,49 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

Masa: 347,3 [M^+-1] Pureza HPLC: 99,4 %

Ejemplos 19 y 20

19a a 19b

Acido (2R, 3S)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil amino)-3-hidroxi butanoico



5

Se añadió K_2CO_3 (4,36 g, 31,6 mmol) seguido de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19a) (3,0 g, 15,8 mmol) a una solución de D-treonina (4,14 g, 34,8 mmol) en DMSO (30 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la reacción a 80 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 50 ml). Se acidificó la fase acuosa con ácido cítrico y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el ácido 19b (2,02 g, bruto) en forma de jarabe que se recogió para la etapa siguiente sin purificación.

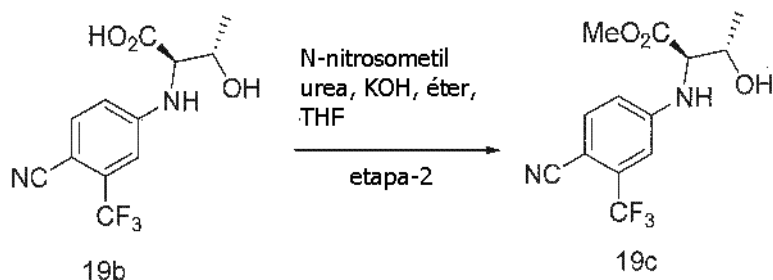
10

15

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm): 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,32 (s a, 1H), 1,19-1,16 (m, 3H).

19b a 19c

2-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenilamino)-3-hidroxi butanoato de (2R,3S)-metilo



20

Se disolvió ácido (2R, 3S)-2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil amino)-3-hidroxi butanoico (19b) (2,0 g, 6,94 mmol) en THF (20 ml), enfriado a 0 °C y diazometano [preparado por medio de N-nitrosometil urea (2,1 g, 20,8 mmol) y se añadió una solución de KOH AL 40 % (100 ml) en éter (40 ml)]. Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción (según TLC), se vertió la mezcla de reacción en agua (80 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener el éster 19c (1,8 g, 86 %) en forma de jarabe.

25

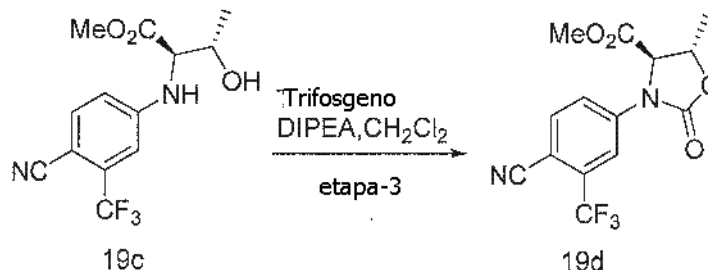
30

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (F_r : 0,5)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm): 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 5,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,25-4,22 (m, 1 H), 3,66 (s, 3H), 1,19-1,14 (m, 3H).

19c a 19d

3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



5

Se añadió DIPEA (2,93 ml, 17,8 mmol) a una solución de 2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-hidroxi butanoato de (2R, 3S)-metilo (19c) (1,8 g, 5,96 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), enfiada a -78 °C, seguido de trifosgeno (2,63 g, 8,9 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml). Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se vertió la mezcla de reacción en agua enfiada con hielo (100 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material crudo por medio de cromatografía en columna para obtener oxazolidinona 19d (1,4 g, 71 %) en forma de líquido espeso.

10

15

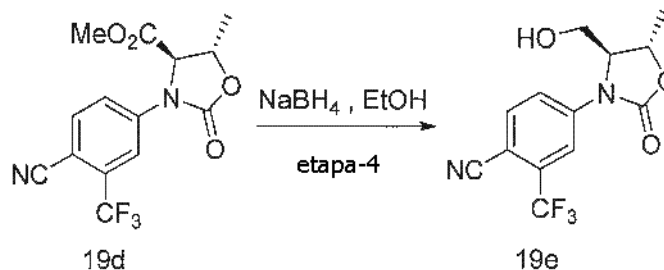
TLC: EtOAc al 60 %/Hexano (Fr: 0,6).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3 H).

19d a 19e

20

4-((4S,5S)-4-(hidroximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



25

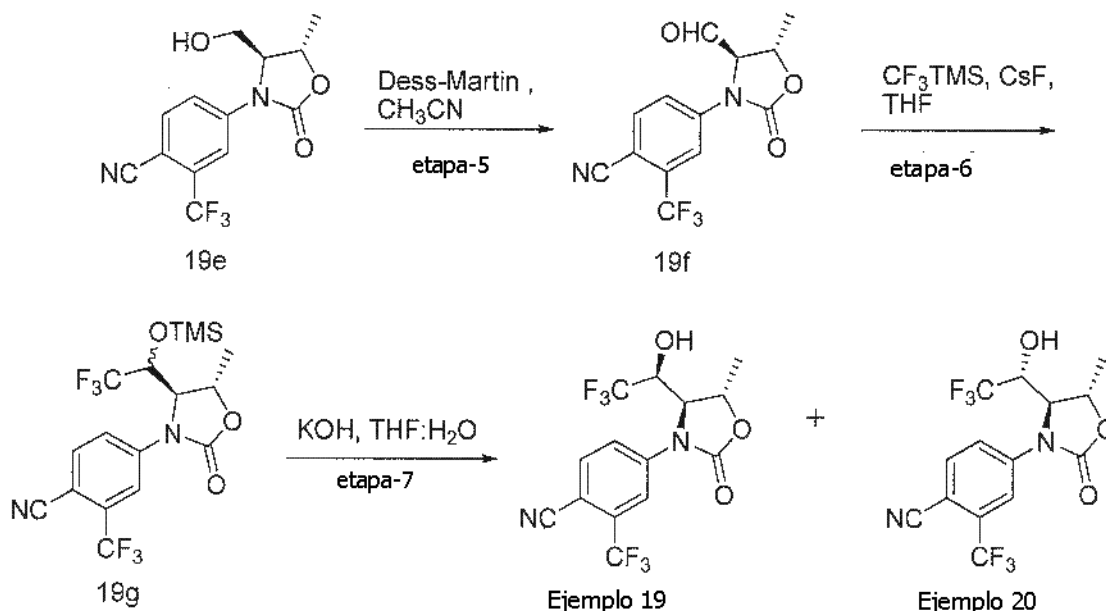
Se añadió NaBH₄ (0,192 g, 5,07 mmol) a una solución de 2-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (4R, 5S)-metilo (1,4 g, 4,26 mmol) en EtOH (80 ml), enfiada a 0 °C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. Después de que se completara la reacción (según TCL), se retiraron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con una solución saturada de NH₄Cl (120 ml), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el alcohol 19e (1,0 g, 83 %) en forma de sólido blanco.

30

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,2)

35

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

19e a Ejemplos 19 y 204-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo **19e**5 4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo **20**19e a 19f

10 Se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,41 g, 3,32 mmol) a una solución de 4-((4S, 5 S)-4-(hidroximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19e) (0,5 g, 1,66 mmol) en CH₃CN (20 ml), enfriada a 0 °C y se continuó la reacción a 0 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de NaHCO₃ saturada (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el aldehído 19f (0,7 g) que se recogió posteriormente sin purificación.

15 TLC: MeOH al 10 %/DCM (Fr: 0,6)

19f a 19g

20 Se disolvió el aldehído bruto 19f (0,7 g, 2,35 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió CsF (0,356 g, 2,34 mmol) seguido de CF₃TMS (3,3 g, 23,2 mmol) al tiempo que se mantenía la temperatura en 0 °C. Se agitó la reacción a 0 °C durante 3 h y se inactivó con solución de NH₄Cl saturada (50 ml). Se sometió a extracción la mezcla de reacción con EtOAc (2 x 20 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se hizo pasar el residuo bruto a través de un lecho corto de sílice para obtener el éter silílico 19 g en forma de mezcla de diastereómeros (0,360 g, 24 %) que se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación alguna.

25 TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (Fr: 0,6 y 0,8)

19 g a Ejemplos 19 y 20

30 Se añadió KOH (0,131 g, 2,45 mmol) en agua (5 ml) a una mezcla bruta de éter silílico 19 g (0,36 g, 0,81 mmol), disuelta en THF (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener 19 (0,030 g) en forma de sólido blanco y 20 (0,040 g) en forma de sólido blanquecino.

35 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,2 **19** y 0,5 **20**)

40

Ejemplo 19

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,23 (s, 1H), 8,19 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,93 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 4,70 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J= 12,0, 7,0 Hz, 1H), 1,44 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

5 Pureza HPLC: 99,68 %

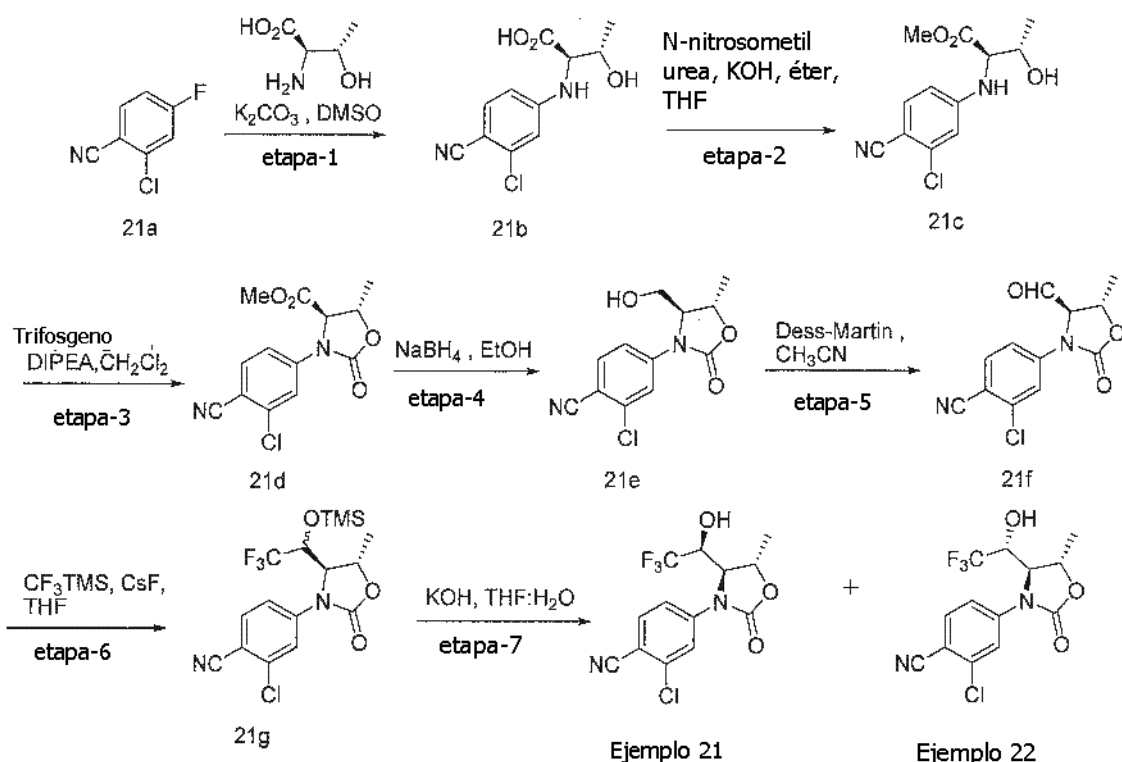
Masa (ESI): 481,1[M⁺ TFA]

Ejemplo 20

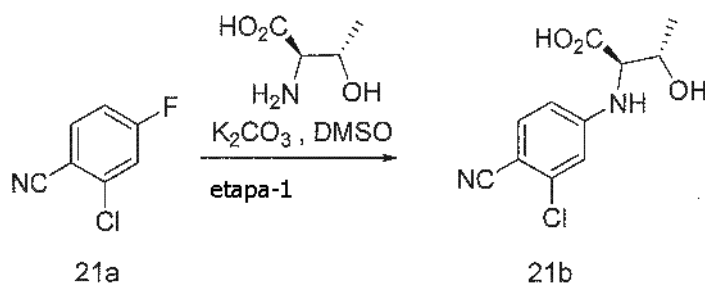
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,27-8,24 (m, 2H), 7,97 (dd, J= 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 4,92-4,89 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 1,44 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

Pureza HPLC: 98,78 %

Masa (ESI): 481,1[M⁺ TFA]

15 **Ejemplos 21 y 22****21a a 21b**

20 Ácido (2R, 3S)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxitbutanoico



25 Se añadió K₂CO₃ (1,77 g, 12,8 mmol) seguido de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (21a), (1,0 g, 6,43 mmol) a una solución de D-treonina (1,7 g, 14,2 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 90 °C y se agitó durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se llevó la mezcla de

reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se acidificó la fase acuosa combinada por medio de ácido cítrico (pH 3) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el ácido 21b (0,8 g, bruto) en forma de jarabe. Se recogió el material bruto para la siguiente etapa sin purificación.

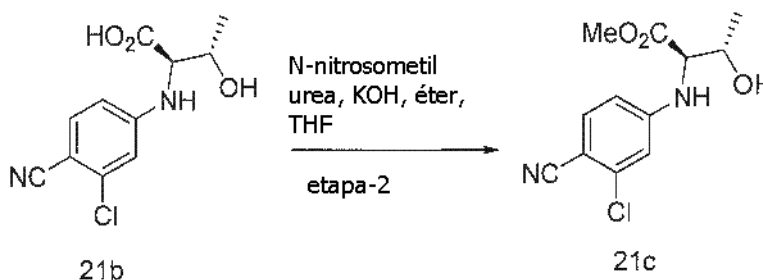
TLC: EtOAc al 30 %/Hexano (Fr: 0,3).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,52 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,35 (s a, 1H), 1,14 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

Masa (ESI): 253 [M⁺¹]

21b a 21c

2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoato de (2R,3S)-metilo



Se añadió diazometano [preparado a partir de N-nitrosometil urea (0,8 g) y solución de KOH al 40 % (30 ml) en éter (20 ml)] a una solución agitada de ácido (2R, 3S)-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoico (21b) (0,8 g, 3,15 mmol) en THF (20 ml), a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después de que se completara la reacción (según TCL), se evaporaron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con agua (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener éster metílico 21c (0,8 g, 94 %) en forma de sólido blanquecino.

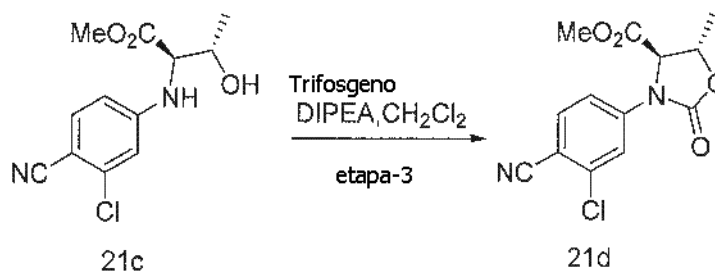
TLC: EtOAc al 70 %/Hexano (Fr: 0,6)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 7,42 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, J= 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,10 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,99 (dd, J= 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,19 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 1,31 (d, J= 6,5 Hz, 3H).

Masa (ESI): 269,2 [M⁺¹]

21c a 21d

3-(3-cloro-4-cianofenil)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (4R, 5S)-metilo



Se añadió DIPEA (1,5 ml, 9,0 mmol) a una solución agitada de (2R, 3S)-metil-2-(3-cloro-4-cianofenilamino)-3-hidroxi-butanoato (21c) (0,8 g, 2,98 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 ml), enfriado a -78 °C, seguido de trifosgeno (1,3 g, 4,4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener oxazolidinona 21d (0,8 g, 95 %) en forma de sólido blanco.

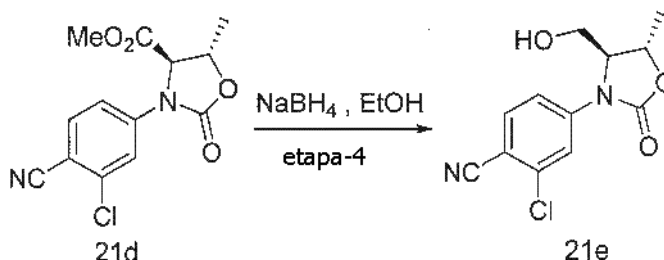
TLC: MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ (Fr: 0,8)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 7,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 8,5 Hz,

2,0 Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 6,0$ Hz, 3,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H).

21d a 21e

- 5 2-cloro-4-((4S, 5S)-4-(hidroximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il) benzonitrilo



10 Se añadió NaBH_4 (0,120 g, 3,1 mmol) a una solución de oxazolidinona 21d (0,8 g, 2,8 mmol) en EtOH (50 ml), enfriada a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se evaporaron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con agua fría (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para proporcionar el alcohol 21e (0,7 g, 97 %) en forma de jarabe.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (F_r : 0,3)

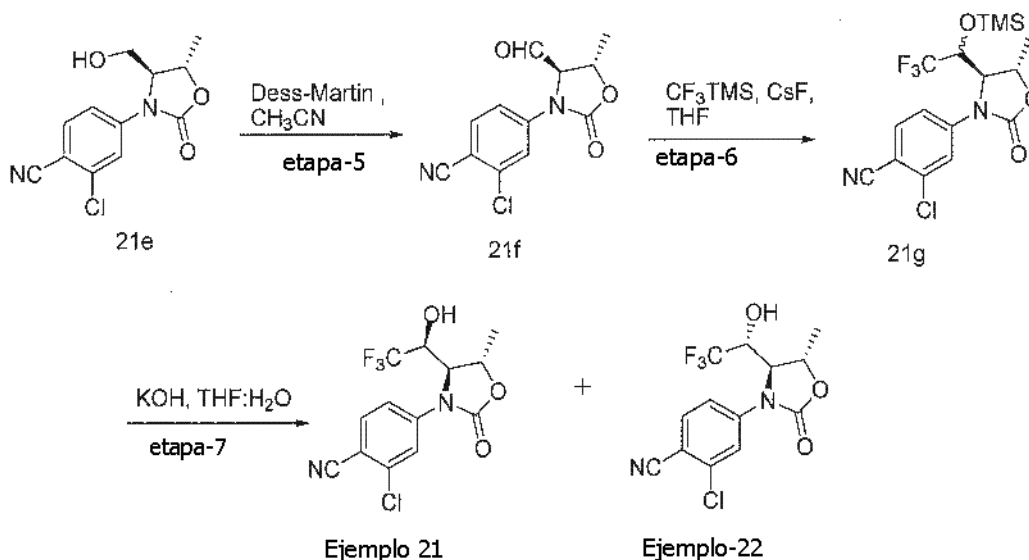
15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm): 8,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 5,11 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Masa (ESI): 266,1 [M^+]

- 20 21e a Ejemplos 21 y 22

2-cloro-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo **21**

2-cloro-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo **22**



25

21e a 21f

30 Se disolvió el alcohol 21e (0,7 g, 2,77 mmol) en CH_3CN (50 ml) y se añadió por partes peryodinano de Dess-Martin (2,3 g, 5,42 mmol) a 0 °C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante a 15 °C y se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO_3 (30 ml) y se sometió a extracción con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Se lavaron de nuevo los extractos orgánicos combinados con solución de NaHCO_3 (30 ml) seguido de agua (30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el aldehído 21f (0,5 g,

bruto) en forma de jarabe que se usó para la siguiente etapa sin purificación. TLC: MeOH al 10 %/DCM (Fr: 0,8)

21f a 21g

- 5 Se disolvió el aldehído 21f (0,5 g, 2,0 mmol) en THF seco (50 ml) y se añadió CsF (0,3 g, 2,0 mmol) seguido de CF₃-TMS (3,0 ml, 20,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 horas a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl (50 ml). Se sometió a extracción la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 30 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener éter silílico 21 g en forma de mezcla de diastereómeros (0,7 g, bruto) que se recogió para la
- 10 etapa siguiente sin purificación adicional.
TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,8y0,9)

21g a Ejemplos 21 y 22

- 15 Se añadió KOH (0,3 g, 5,4 mmol) disuelto en agua (50 ml) a una solución de éter silílico bruto 21 g (0,7 g, 1,8 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 1 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener **21** (0,100 g) y **22** (0,100 g) ambos en forma de sólidos blancos.
- 20 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,3 **21** y 0,7 **22**)

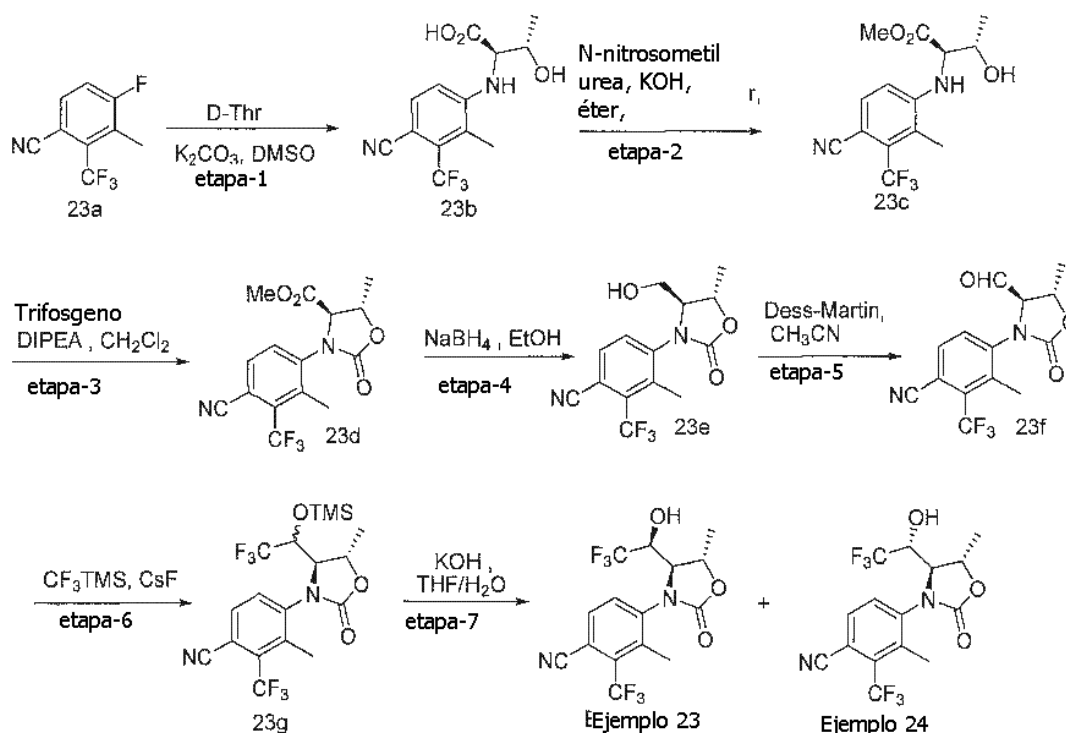
Ejemplo 21

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,0-7,98 (m, 2H), 7,78 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 6,5 Hz, 1H),, 4,82 (s, 1H), 4,75 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 11,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 1,42 (d, J= 6,5 Hz, 3H).
Pureza HPLC: 99,43 %
Masa (ESI): 333,1 [M⁺¹]

Ejemplo 22

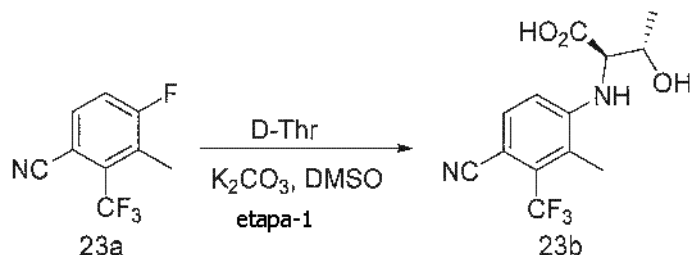
- 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,05 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 4,86 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 1,43 (d, J= 6,0 Hz, 3H).
Pureza HPLC: 99,87 %
Masa (ESI): 333,1 [M⁺¹]

Ejemplos 23 y 24



Ácido (2R,3S)-2-((4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)amino)-3-hidroxitbutanoico

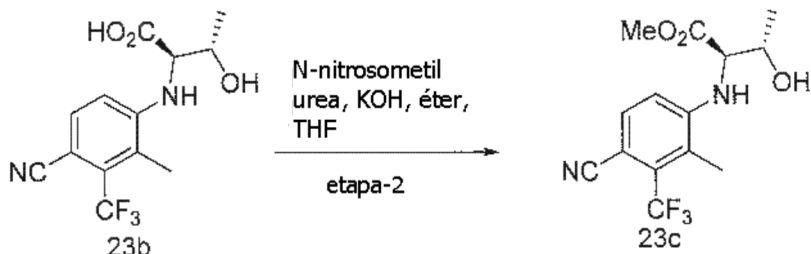
23a a 23b



- 5 Se añadió K_2CO_3 (4,0 g, 28,9 mmol) seguido de 4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)benzo nitrilo (23a) (3,0 g, 14,7 mmol) a una solución de D-treonina (3,8 g, 31,9 mmol) en DMSO (30 ml), a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 80 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se acidificó hasta pH~3 usando ácido cítrico. Se sometió a extracción la fase acuosa con EtOAc (3 x 75 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 50 ml). Se separó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se trituró el material bruto con EtOAc al 10 %/hexano para obtener el ácido 23b (2,5 g, 57 %) en forma de sólido blanco.
- 10 TLC: MeOH al 30 %/ CH_2Cl_2 (R_f : 0,1)
- 15 RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm): 7,66 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,18 (dd, $J=8,5$ Hz, 3,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,20 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). Masa (ESI): 303,0 [M^{+1}]

23b a 23c

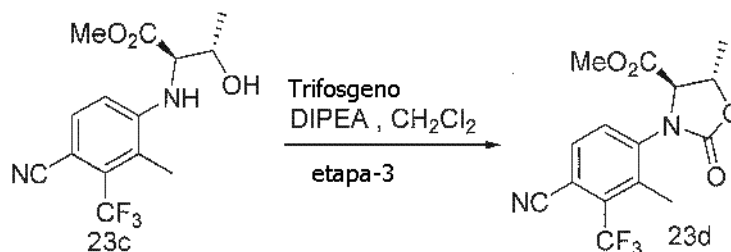
- 20 2-((4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)amino)-3-hidroxitbutanoato de (2R,3S)-metilo



- 25 Se añadió diazometano [preparación a partir de N-nitrosometil urea (2,5 g, 24,7 mmol) y una solución de KOH AL 40 % (100 ml) en éter (20 ml)] a una solución de ácido (2R, 3S)-2-((4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)amino)-3-hidroxitbutanoico (23b) (2,5 g, 8,27 mmol) disuelto en THF (10 ml), enfriado a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 minutos a 0 °C. Después de que se completara la reacción (según TCL), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el éster 23c (2,2 g, bruto) en forma de sólido que se purificó por medio de TLC y RMN 1H antes de usar en la etapa siguiente sin purificación.
- 30 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (R_f : 0,6)
- 35 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 7,53 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,06 (dd, $J=9,0$ Hz, 3,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). Masa (ESI): 316,9 [M^{+1}]

23c a 23d

3-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)-5-metil-2-oxooxazolidin-4-carboxilato de (4R,5S)-metilo



5

Se añadió DIPEA (3 ml, 20,7 mmol) a una solución de 2-((4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil) amino)-3-hidroxi-4-metil-2-oxobutanoato de (2R, 3S)-metilo (23c) (2,2 g, 6,96 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), enfriado a -78 °C, seguido de trifosgeno (3,0 g, 10,3 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas adicionales. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (3 x 50 ml). Se separó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para obtener la oxazolidinona 4 (2,1 g, 88 %) en forma de sólido blanquecino.

10

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,15 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,0 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,40 (s, 1H), 1,6 (d, J= 6,5Hz, 3H).

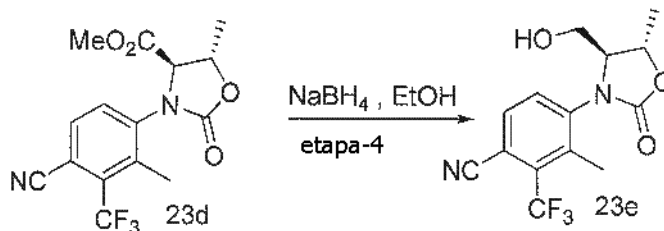
15

TLC: EtOAc al 40 %/Hexano (sometido a elución dos veces) (Fr: 0,55)

Masa (ESI): 343,6 [M⁺+1]

20 23d a 23e

4-((4S,5S)-4-(hidroximetil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-metil-2-(trifluorometil) benzonitrilo



Se añadió NaBH₄ (0,279 g, 7,3 mmol) a una solución de oxazolidinona 23d (2,1 g, 6,14 mmol) en EtOH (20 ml), enfriada a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se evaporaron los volátiles a presión reducida y se diluyó el residuo con una solución saturada de NH₄Cl (30 ml), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en columna para proporcionar el alcohol 23e (1,6 g, 84 %) en forma de sólido blanquecino.

25

30

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,2)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,07 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,50 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

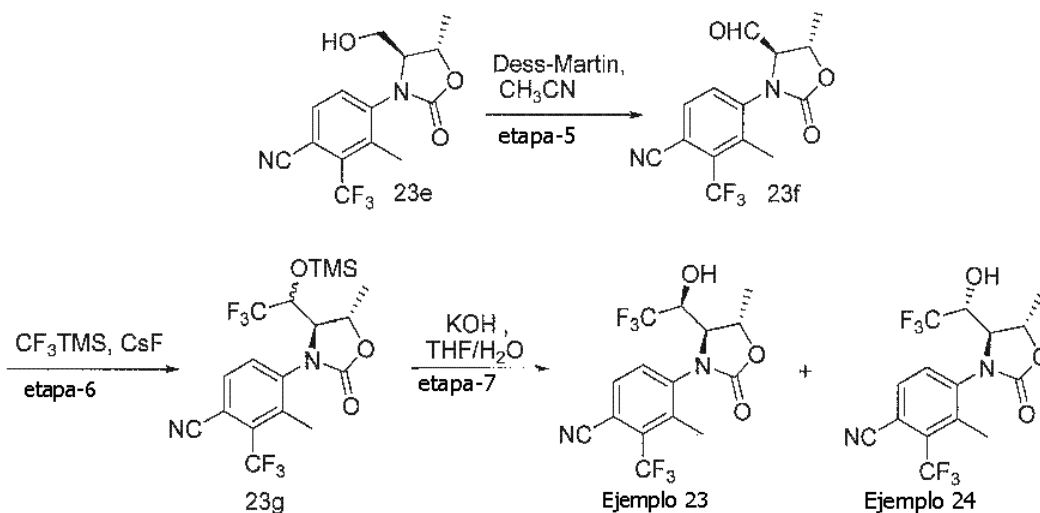
35

Masa (ESI): 315,0 [M⁺+1]

23e a ejemplos 23 y 24

3-metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

5 3-metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

23e a 23f

10 Se disolvió el alcohol **23e** (1,6 g, 5,1 mmol) en CH₃CN (30 ml), enfriado a 0 °C y se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,8 g, 11,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a extracción con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Se lavaron de nuevo los extractos orgánicos combinados con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el aldehído **23f** (1,2 g, bruto) en forma de sólido blanco. Se recogió el material bruto para la siguiente etapa sin purificación.

15 TLC: MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ (Fr: 0,4)

23f a 23g

20 Se añadió Cs F (0,574 g, 3,8 mmol) seguido de CF₃TMS (4,0 ml, 38 mmol) a la solución del aldehído **23f** (1,2 g, 3,8 mmol) en THF (20 ml), enfriada a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3 horas. Después de que se completara la reacción (según TLC), se inactivó la mezcla de reacción con solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener éter silílico **23g** en forma de mezcla de diastereómeros (1,0 g, bruto). Se llevó el material bruto a la siguiente etapa sin purificación.

25 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,8)

23 g a ejemplo 23 y 24

30 Se recogió el éter silílico **23g** (1,0 g, 2,2 mmol) a THF (20 ml), enfriado a 0 °C, y se añadió KOH (363 mg, 6,6 mmol) en agua (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción (según TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna para obtener el ejemplo **23** (0,093 g) en forma de sólido y el ejemplo **24** (0,092 g) como sólido amarillo claro.

35 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano [Fr: Ejemplo **23** 0,3 y Ejemplo **24** 0,45]

Ejemplo 23

40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,09 (s a, 1H), 8,05 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,68 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,55 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

45 Pureza HPLC: 94,44 %
Masa (ESI): 381,2 [M⁺-1]

Ejemplo 24

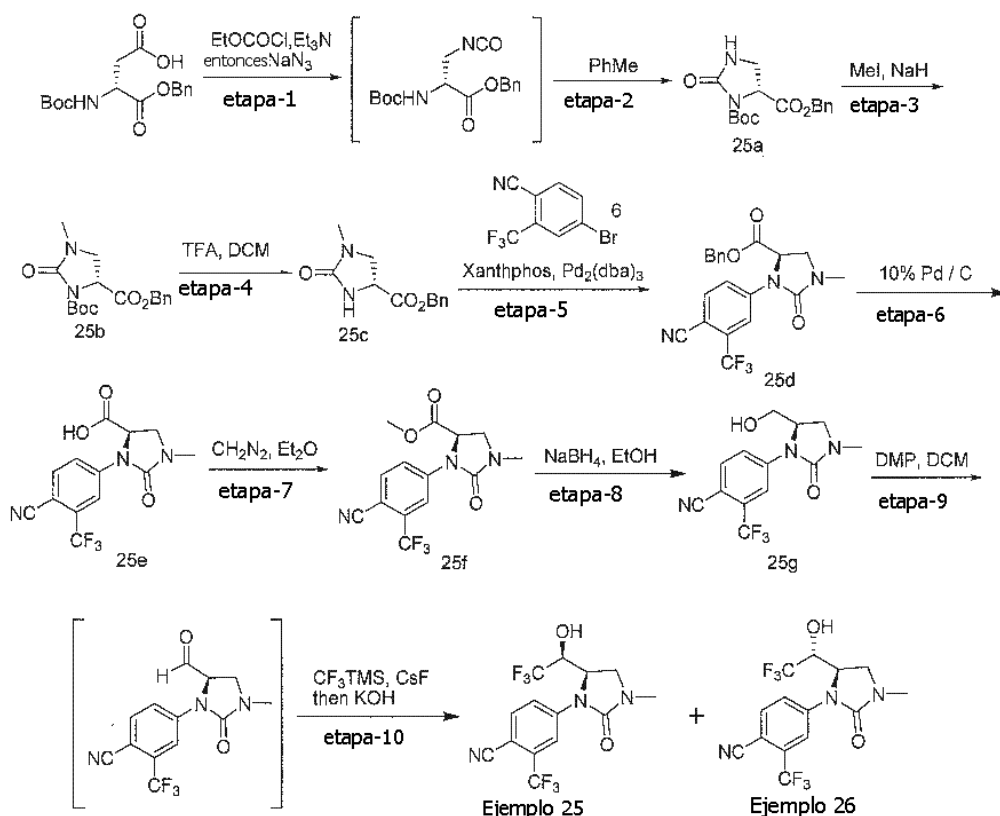
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm): 8,12 (m, 2H), 7,12 (s a, 1H), 4,92 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,00 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,51 (d, J= 6,0 Hz, 3H).

5 Pureza HPLC: 97,84 %
Masa (ESI): 383,0 [M⁺+1]

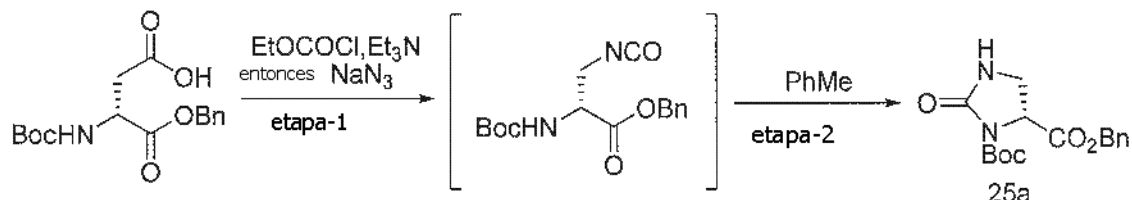
Ejemplos 25 y 26

10 4-((R)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3-metil-2-oximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo **Ejemplo 25**

4-((R)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3-metil-2-oximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo **Ejemplo 26**



15 2-oximidazolidin-1,5-dicarboxilato de (R)-l-terc-butilo y 5-bencilo (25a)



20 Se añadió cloroformiato de etilo (0,11 ml, 1,1 mmol) y TEA (0,34 ml, 2,47 mmol) a una solución de éster 1-bencilico de ácido Boc-D-aspartico (0,250 g, 0,77 mmol) en THF (4 ml), enfriado a -10 °C, y se agitó durante 30 minutos. Se disolvió NaN₃ (0,25 g, 0,386 mmol) en agua (4 ml) y se añadió por partes a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura en -10 °C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de que se completara la reacción (según TLC), se vertió la mezcla de reacción en solución de NaCl saturada y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen; se añadió PhMe (15 ml) y se calentó a 80 °C durante 4 horas. Tras completar (por medio de TLC), se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de NaCl y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener 25a (0,11 g, 44 %) en forma de

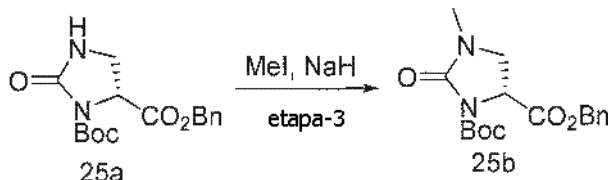
sólido marrón.

TLC: EtOAc al 80 %/Hexano (Fr: 0,8)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,47 (s a, 1H), 7,39-7,34 (m, 5H), 5,20 (d, J= 1,5Hz, 2H), 4,74 (dd, J= 10,5, 3,5 Hz, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,19 (dd, J= 9,5, 3,0 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H).

5

3-metil-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxilato (R)-1-terc-butilo y 5-bencilo (25b)



10 Se añadió hidruro de sodio (13,9 mg, 0,37 mmol, dispersión de 50 % en aceite mineral) a una solución de 2-oxoimidazolidin-5-carboxilato (25a) de (R)-bencilo (0,1 g, 0,312 mmol) en THF (2 ml), enfriada a 0 °C, y se agitó durante 60 minutos. Se añadió MeI (0,048 g, 0,343 mmol) gota a gota la mezcla de reacción, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Tras completar (por medio de TLC), se vertió la mezcla de reacción en una solución saturada de NH₄Cl (10 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 5 ml). Los

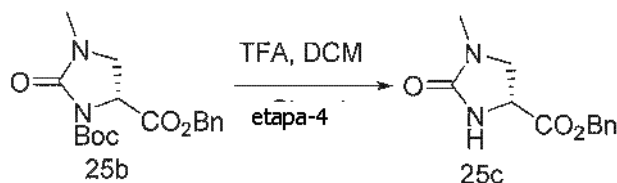
15 extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener 25b (0,070 g, 67 %) en forma de jarabe marrón.

TLC: EtOAc al 60 %/Hexano (Fr: 0,3)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,39-7,35 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,71 (dd, J= 10,5, 3,5 Hz, 1H), 3,64 (t, J= 10,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

20

1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de (R)-bencilo (25c)



25

Se añadió TFA (3 ml, 2,9 mmol) a una solución de 3-metil-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxilato (25b) de (R)-1-terc-butilo y 5-bencilo (0,650 g, 1,95 mmol) en DCM (20 ml), enfriado a 0 °C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. Tras completar (por medio de TLC), se neutralizó la mezcla de reacción con una solución saturada de NaHCO₃ con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener 25c (0,320 g, 70 %) en forma de sólido blanco.

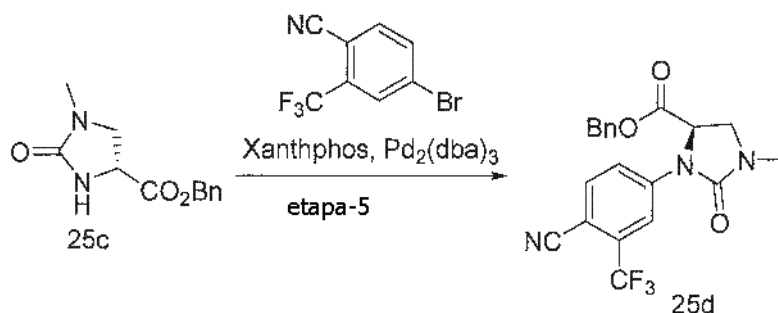
30

TLC: EtOAc al 60 %/Hexano (Fr: 0,4)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,39-7,33 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,27 (dd, J= 9,5, 5,0 Hz, 1H), 3,58 (t, J= 9,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, J= 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H).

35

(R)-bencil-3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato (25d)



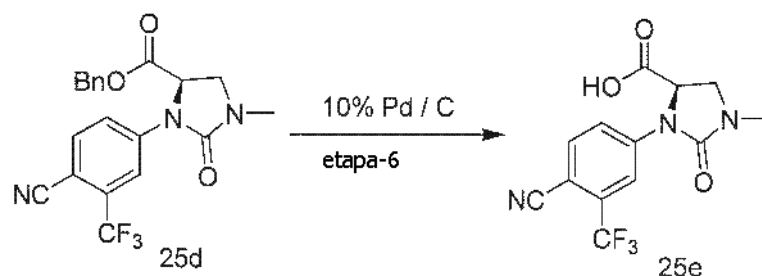
40

Se añadió 1-metil-2-oxoimidazolin-4-carboxilato de (R)-bencilo (25c) (0,093 g, 0,4 mmol) a una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,1 g, 0,4 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente seguido de Cs_2CO_3 (0,260 g, 0,8 mmol) y se purgó gas de Argón durante 30 minutos. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,036 g, 0,04 mmol) y Xanthphos (0,034 g, 0,058 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Posteriormente, se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 5 horas. Tras completar (por medio de TLC), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite. Se lavó el lecho de celite con EtOAc (2 x 5 ml), se combinaron los filtrados, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en columna para proporcionar 25d (0,075 g, 46 %) en forma de jarabe incoloro.

10 TLC: EtOAc al 60 %/Hexano (Fr: 0,4)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8,35 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=9,0, 2,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=3,0$ Hz, 3H), 7,26-7,25 (m, 2H), 5,42 (dd, $J=2,5, 10,0$, Hz, 1H), 5,21-5,14 (m, 2H), 3,82 (t, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

15 Ácido (R)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (25e)



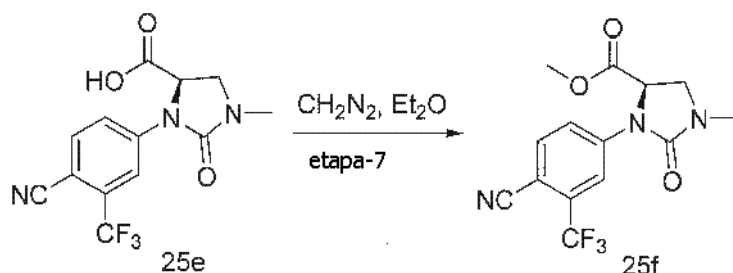
Se añadió Pd/C al 10 % (50 mg) a una solución de 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de (R)-bencilo (25d) (0,4 g, 0,99 mmol) en MeOH (10 ml), y se agitó durante 2 horas en atmósfera de H_2 . Tras completar (por medio de TLC), se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite, se lavó el lecho de celite con MeOH (10 ml), se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para proporcionar el ácido 25e (0,280 g, 90 %) en forma de sólido blanco.

20 TLC: EtOAc al 60 %/Hexano (Fr: 0,9)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 13,6 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,17 (dd, $J=10,0, 2,5$ Hz, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

25

3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de (R)-metilo (25f)



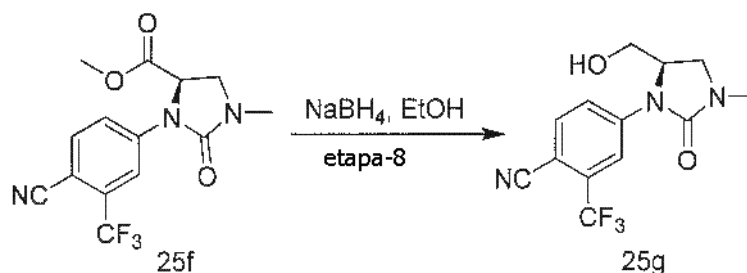
30 Se añadió diazometano [preparado a partir N-nitrosometil urea (0,276 g, 2,68 mmol) y una solución de KOH AL 40 % (15 ml) en éter (10 ml) a una solución de ácido (R)-3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (25e) (0,280 g, 0,894 mmol) en THF (10 ml), enfriado a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 1 horas. Tras completar (por medio de TLC), se vertió la mezcla de reacción en una solución de NaCl y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el éster metílico 25f (0,210 g, 72 %) en forma de jarabe incoloro.

35 TLC: EtOAc al 50 %/Hexano (Fr: 0,7)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8,47 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=8,5, 2,0$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J=10,0, 2,5$ Hz, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,79 (s, 3H).

40

2-(trifluorometil)-4-((R)-5-(hidroximetil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il) benzonitrilo (25 g)



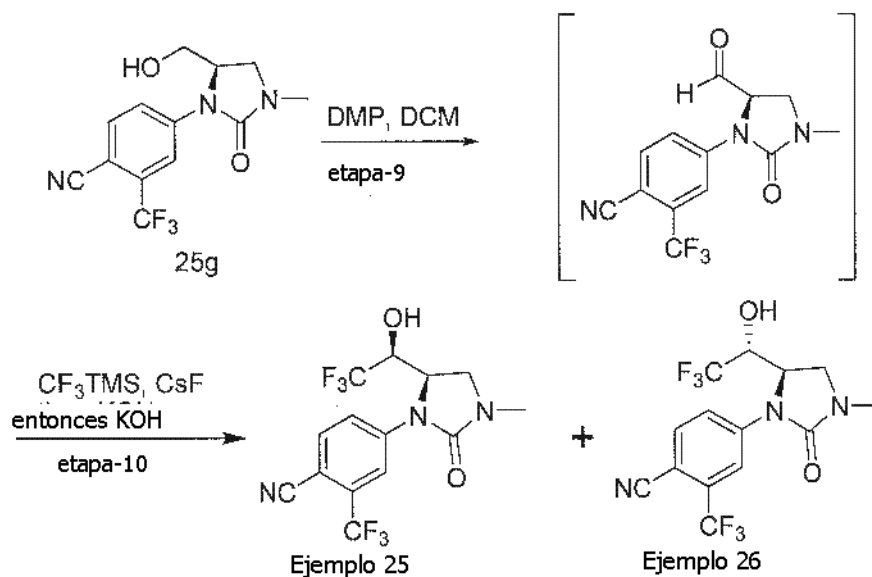
Se añadió borohidruro de sodio (0,045 g, 1,21 mmol) por partes manteniendo la temperatura a 0 °C a una solución 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de (R)-metilo (25f) (0,0330 g, 1,01 mmol) en EtOH (20 ml), enfriado a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas adicionales. Tras completar (por medio de TLC) se retiraron los volátiles a presión reducida y se sometió a extracción el residuo bruto con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla de reacción bruta que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el alcohol 25 g (0,21 g, 69 %) en forma de sólido blanco.

TLC: EtOAc al 60 %/Hexano (F_r: 0,4)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,49 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 5,04 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 3H), 3,36 (dd, J= 9,0, 3,0 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H).

4-((R)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo Ejemplo 25

4-((R)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo Ejemplo 26



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,212 g, 0,49 mmol) a una solución de 2-(trifluorometil)-4-((R)-5-(hidroximetil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (25 g) (0,1 g, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), enfriado a 0 °C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂CO₃ y se concentró a presión reducida para proporcionar el aldehído (0,99 g, bruto) que se llevó a la etapa siguiente sin purificación alguna.

TLC: MeOH al 10 %/DCM (F_r: 0,5)

Se disolvió el aldehído bruto (0,099 g, 0,33 mmol) en THF seco (5 ml), enfriado a 0 °C, se añadió CsF (0,025 g, 1,49 mmol) seguido de CF₃TMS (0,213 g, 0,166 mmol) y se agitó durante 1 hora. Tras completar (por medio de TLC), se inactivó la mezcla de reacción con NH₄Cl acuoso y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para obtener el éter silílico bruto (0,147 g) en forma de mezcla de diastereómeros. Se usó el material bruto para la etapa siguiente sin purificación.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano F_r: (0,7 y 0,8)

Se recogió éter silílico bruto (0,147 g, 0,334 mmol) en THF (5 ml), enfriado a 0 °C y se añadió KOH (0,093 g, 1,67 mmol) disuelto en H₂O (2 ml) y se agitó durante 1 hora. Tras completar (por medio de TLC), se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (20 ml) y se sometió a extracción con EtOAc (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el Ejemplo **25** (0,008 g) y el Ejemplo **26** (0,010 g) ambos en forma de sólidos blancos.

TLC: EtOAc al 50 %/Hexano F_r: 0,2 (Ejemplo **25**) y 0,4 (Ejemplo **26**)

Ejemplo **25**

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,32 (d, J= 1,5, 1H), 8,07 (d, J= 8,5, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 6,86 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,94 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,47 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H).

Ejemplo **26**

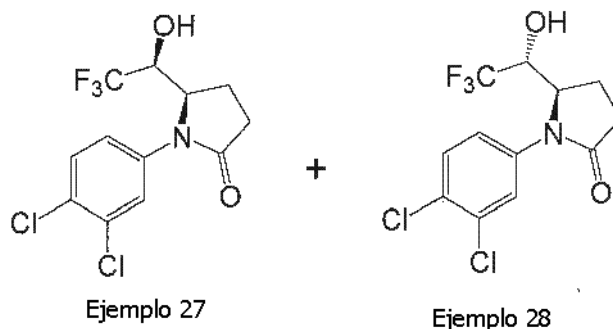
RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,35 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 5,02-4,99 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,60 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 2,8 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida apropiados usando métodos similares a los Ejemplos 1 a 4:

Ejemplos 27 y 28

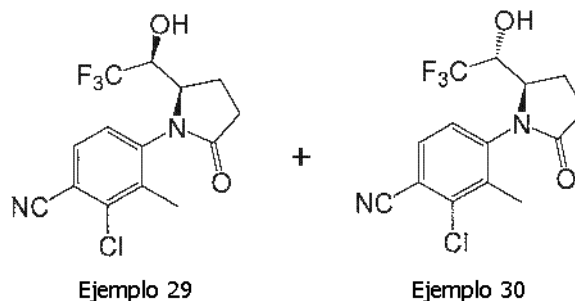
(R)-1-(3,4-diclorofenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxiutil)pirrolidin-2-ona (Ejemplo **27**) y

(R)-1-(3,4-diclorofenil)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (Ejemplo **28**)



Ejemplos 29 y 30

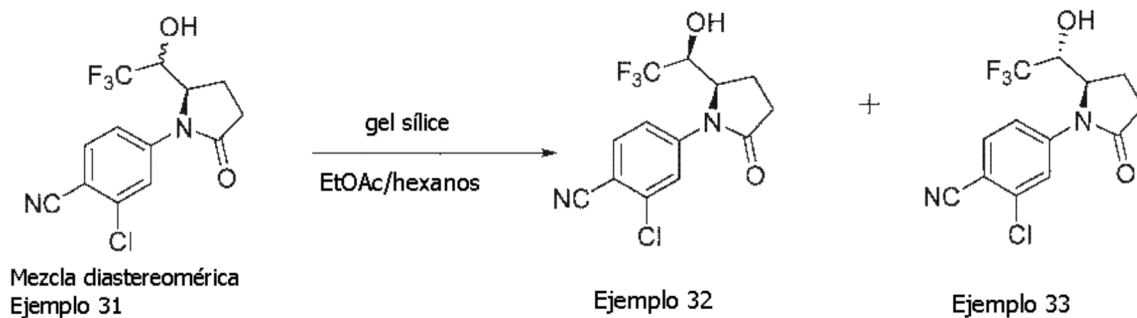
2-cloro-4-((R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-metilbenzocitrilo (Ejemplo **29**) y 2-cloro-4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-metilbenzocitrilo (Ejemplo **30**)



Ejemplos 31, 32 y 33

2-cloro-4-((R)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (Ejemplo 31),

- 5 2-cloro-4-((R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (Ejemplo 32) y 2-cloro-4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (Ejemplo 33)

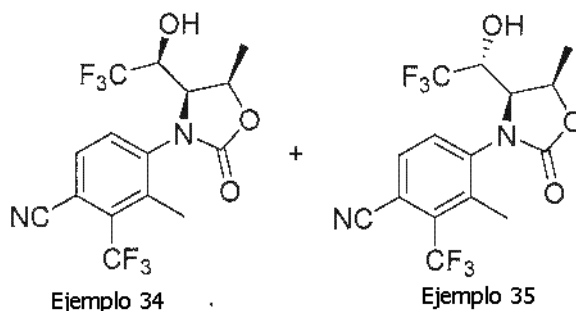


- 10 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida apropiados usando métodos similares a los Ejemplos 7 a 24:

Ejemplos 34 y 35

- 15 4-((4S,5R)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)-3-metilbenzonitrilo (Ejemplo 34)

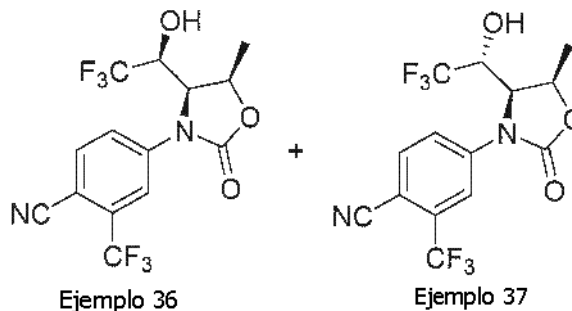
y 4-((4S,5R)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)-3-metilbenzonitrilo (Ejemplo 35)



- 20 Ejemplos 36 y 37

4-((4S,5R)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 36)

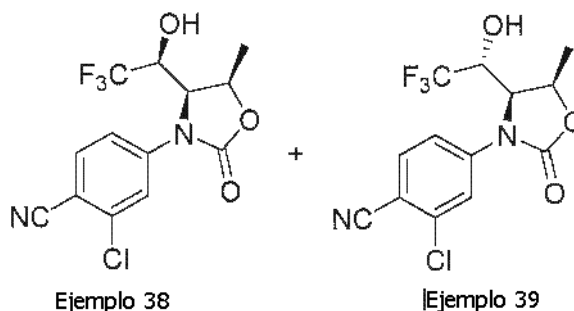
- 25 y 4-((4S,5R)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 37)



Ejemplos 38 y 39

2-cloro-4-((4S,SR)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzocnitrilo (Ejemplo 38) y

5 2-cloro-4-((4S,5R)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzocnitrilo (Ejemplo 39)



DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

10 A fin de demostrar la utilidad de los compuestos de la presente invención, se realizó un ensayo de unión del receptor de andrógenos en el que muchos de los compuestos de la presente invención se muestran para demostrar la afinidad significativa por el receptor de andrógenos. El ensayo se realizó según indicó el fabricante (Invitrogen, Madison, WI). Brevemente, se añadió 1 µl de un compuesto de 10 mM a 500 µl de tampón de exploración de RA en un tubo Eppendorf de 1,5 ml para fabricar una solución madre de 2×10^{-5} M. Las diluciones en serie de 10 veces de los compuestos de ensayo se prepararon en una concentración que oscila de 10^{-5} M a 10^{-12} M. Cada dilución se añadió por triplicado a una placa de microtitulación de 384 pocillos negra. Los compuestos del ensayo se diluirán 2 veces en la reacción final. El complejo RA-Fluormone™ 2x se preparó con 2 nM de Fluormone AL Green™ y 30 nM de RA. Se tomaron alícuotas de 25 µl del complejo 2x en cada pocillo de reacción, de modo que el volumen de reacción final fue 50 µl por pocillo. La placa se selló con una cubierta de aluminio y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 4 horas. Se midieron los valores de polarización para cada pocillo. Los valores de polarización se representaron contra la concentración del compuesto de ensayo. La concentración del compuesto de ensayo que da lugar a un cambio medio máximo es igual a la CI_{50} del compuesto de ensayo. Como control, se realizó una curva de competición para R1881 (metiltrenolona) para cada ensayo. El ajuste de la curva se realizó utilizando software GraphPad Prism® de GraphPad™ Software Inc. Los resultados se exponen en la Tabla 1.

MODELO DE RATA *IN VIVO* DEL ENSAYO DE HERSCHBERGER CON RATA DE LA ACTIVIDAD ANDROGÉNICA Y ANABÓLICA

30 El siguiente es un procedimiento típico de la evaluación *in vivo* de los andrógenos selectivos de la presente invención. En particular, este ensayo analiza principalmente la capacidad de los andrógenos selectivos de la presente invención para aumentar el tamaño muscular en una rata castrada inmadura. Además, los efectos androgénicos se analizan principalmente por el peso de la próstata y las vesículas seminales. Los compuestos selectivos mostrarán un mayor aumento en el músculo elevador del ano en relación con las vesículas seminales y la próstata en comparación con la testosterona tratada, animales castrados o animales intactos que no se han tratado. Se obtuvieron ratas macho Sprague Dawley inmaduras de Charles River Laboratories (Stoneridge, NY). Los animales se mantuvieron en una sala con temperatura y humedad controladas con un ciclo de luz de 12 horas: 12 h de oscuridad, con acceso a los alimentos y agua *ad lib* (TD 291615, Teklad, Madison, WI). Las ratas se anestesiaron y orquidectomizaron (GDX) o se realizó cirugía en falso (SHAM). Tras un período de recuperación de 7 días, los animales se distribuyeron al azar según el peso y se asignaron a grupos de tratamiento ($n = 5$), SHAM, OVX + vehículo, OVX + Cpd tratada. El propionato de testosterona (TP 1 mg/kg en DMSO al 5 %/aceite de maíz al 95 %) se administró mediante inyecciones subcutáneas una vez al día, mientras que se administraron los compuestos de la invención en el vehículo (carboximetilcelulosa al 0,5 %) por sonda oral una vez al día. A las ratas se les administró una dosis a continuación, una vez al día durante 4 días. Los animales se sacrificaron mediante inhalación de dióxido de carbono 24 horas después de la última dosis. La próstata, la vesícula seminal y los tejidos del músculo elevador del ano y bulbocavernoso (LABC) se eliminaron, se pesaron y se registraron. Un aumento en la media de LABC indica actividad anabólica para ese compuesto particular con respecto a la dosificación oral normalmente en una dosis máxima testada de entre 1 mg/kg y 30 mg/kg – véase la Tabla 1.

50 MODELOS *IN VIVO* DE LA PÉRDIDA ÓSEA Y PREVENCIÓN

Los compuestos de la presente invención también se pueden analizar *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 en la materia. Los ejemplos de modelos de pérdida ósea incluyen los modelos

ovarioectomizados de rata y ratón. Los ejemplos de tales modelos están completos en la materia, algunos métodos y ejemplos no limitantes se proporcionan en Cesnjaj, *et al European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* (1991), 29 (4), 211-219; Y.L. Ma *et al, Japanese Journal of Bone and Mineral Research* 23 (Sup- pl.): 62-68 (2005); Ornoy, *et al, Osteoporosis: Animal Models of Human related calcium Metabolic Disorders* (1995), 105-126.

5

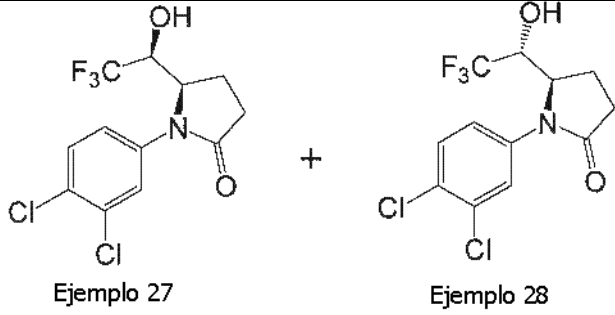
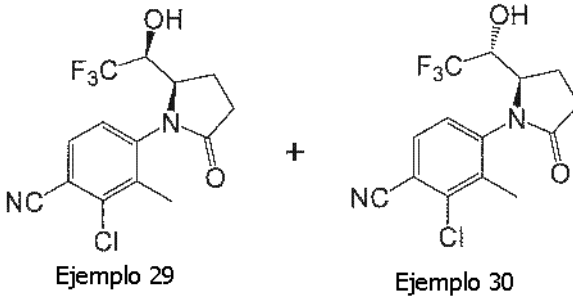
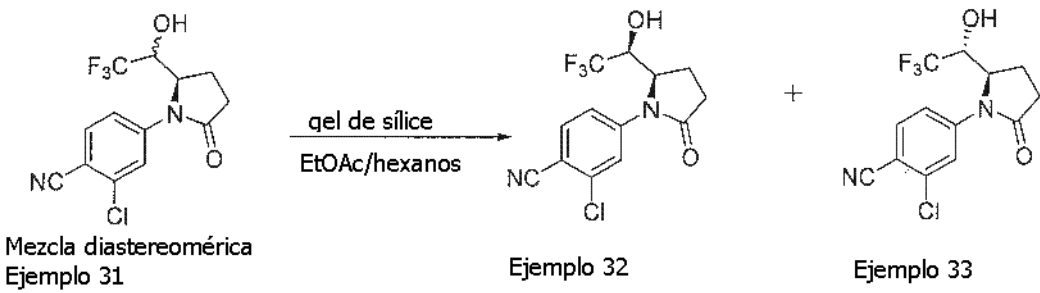
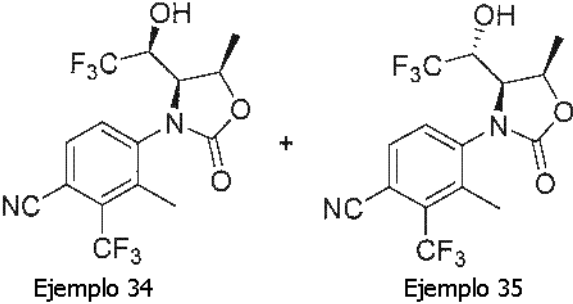
Tabla 1 Compuesto de afinidad de unión a RA y actividad oral

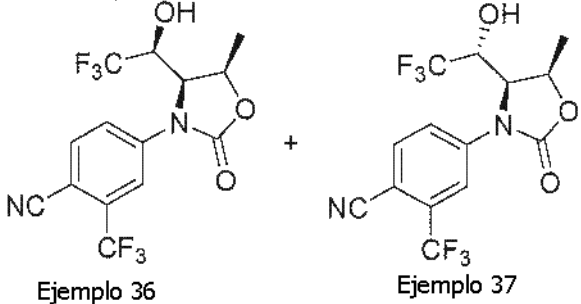
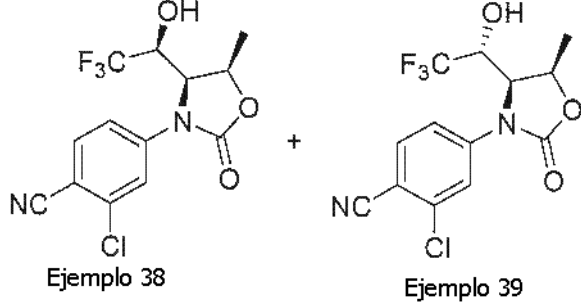
| Compuesto | Cl ₅₀ de enlace (nM) | Actividad oral en ensayo de Herscheberger en peso LABC |
|---|---------------------------------|--|
| Ejemplo 1 | 14 | si |
| Ejemplo 2 | 100 | nt |
| Ejemplo 3 | 11 | si |
| Ejemplo 4 | 120 | nt |
| Ejemplo 5 | 530 | nt |
| Ejemplo 6 | Sin enlace | nt |
| Ejemplo 7 | 50 | si |
| Ejemplo 8 | > 1.000 | nt |
| Ejemplo 9 | 45 | si |
| Ejemplo 10 | > 1.000 | nt |
| Ejemplo 11 | 25 | si |
| Ejemplo 12 | 933 | nt |
| Ejemplo 13 | 13 | si |
| Ejemplo 14 | > 1.000 | nt |
| Ejemplo 15 | 200 | nt |
| Ejemplo 16 | > 1.000 | nt |
| Ejemplo 17 | 13 | si |
| Ejemplo 18 | 700 | nt |
| Ejemplo 19 | 4 | si |
| Ejemplo 20 | 72 | si |
| Ejemplo 21 | 15 | si |
| Ejemplo 22 | 210 | si |
| Ejemplo 23 | 33 | nt |
| Ejemplo 24 | > 1.000 | nt |
| Ejemplo 25 | 10 | no |
| Ejemplo 26 | > 1.000 | no |
| no=sin actividad observada a la dosis más alta de ensayo si=mayor peso LABC con respecto al vehículo de control castrado. nt=no sometido a ensayo | | |

La Tabla 2 presenta datos adicionales.

10

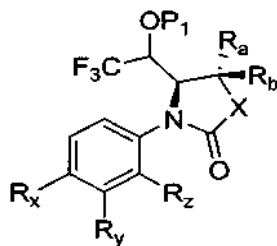
Tabla 2

| Compuesto | Cl ₅₀ de enlace (nM) | Actividad oral en ensayo de Herscheberger en peso LABC |
|---|---------------------------------|--|
|  <p>Ejemplo 27 + Ejemplo 28</p> | | |
| Ejemplo 27 | 62 | si |
| Ejemplo 28 | > 1000 | nt |
|  <p>Ejemplo 29 + Ejemplo 30</p> | | |
| Ejemplo 29 | 25 | si |
| Ejemplo 30 | 491 | no |
|  <p>Mezcla diastereomérica Ejemplo 31</p> <p>EtOAc/hexanos</p> <p>Ejemplo 32 + Ejemplo 33</p> | | |
| Ejemplo 31 | 46 | si |
| Ejemplo 32 | nt | nt |
| Ejemplo 33 | 65 | nt |
|  <p>Ejemplo 34 + Ejemplo 35</p> | | |

| | | |
|---|---------|----|
| Ejemplo 34 | > 1000 | nt |
| Ejemplo 35 | > 10000 | nt |
|  <p>Ejemplo 36 Ejemplo 37</p> | | |
| Ejemplo 36 | > 1000 | nt |
| Ejemplo 37 | > 1000 | nt |
|  <p>Ejemplo 38 Ejemplo 39</p> | | |
| Ejemplo 38 | 150 | nt |
| Ejemplo 39 | 550 | nt |

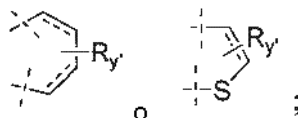
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I:

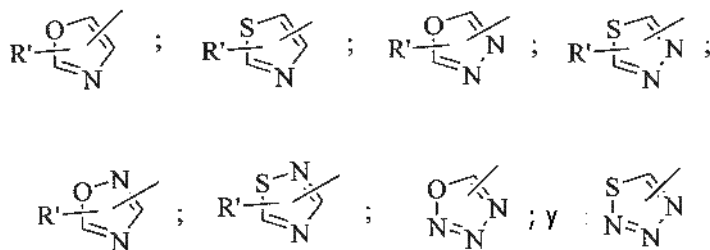


I

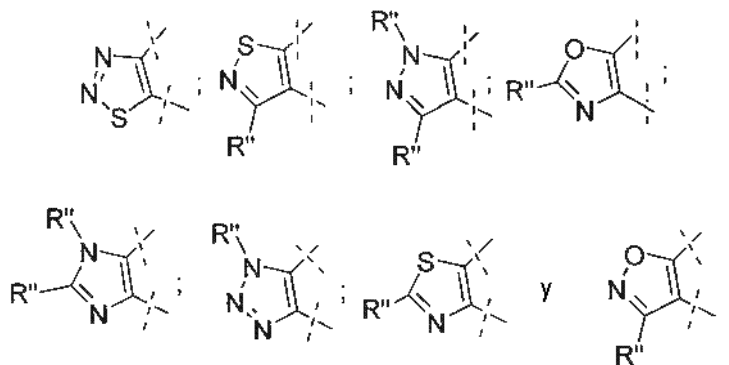
en la que R_x es CN, Cl, Br, NO₂ o R_{x1};
 R_y es CH₃, CF₃ o halógeno;
 R_z es hidrógeno u opcionalmente alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, NO₂, NH₂, OMe, halógeno u OH; o
 R_y y R_z forman juntos



en las que R_y es opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y OH;
 R_{x1} es un heteroarilo de 5 miembros, estando dicho heteroarilo seleccionado entre



R' es hidrógeno u opcionalmente alquilo C₁₋₂, CF₃ o halógeno; o
 R_x y R_y junto con el grupo fenilo al cual 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;
 P₁ es hidrógeno o un grupo seleccionado entre: un grupo alquil acilo que contiene hasta 20 carbonos, un grupo aril acilo que contiene hasta 18 carbonos, un grupo de alquil éter que contiene hasta 12 carbonos, sulfato o fosfato;

R_a y R_b están seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y X es CH₂, O o NR_c; en donde R_c es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R_x es CN;
 R_y es CF₃ o Cl; y/o
 R_z es H, CH₃, CF₃ o Cl; o
 10 sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

15 R_x es CN;
 R_y es CF₃ o Cl;
 R_z es H o CH₃; o
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que:

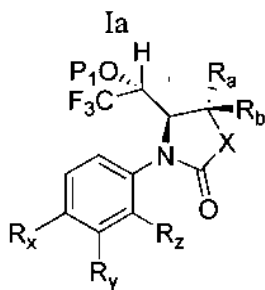
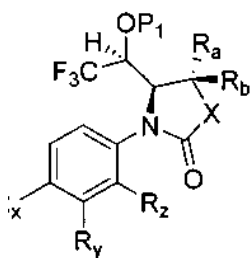
20 P₁ es hidrógeno o (C=O)-alquilo-C₁₋₆, o
 sus sales farmacéuticamente aceptables; o
 P₁ es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:

30 R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y CH₃;
 R_a es CH₃ y R es hidrógeno; o
 R_a y R_b son cada uno hidrógeno; o
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que:

35 X es CH₂, O o NCH₃;
 X₁ es O o CH₂; y/o
 el centro estereoquímico exocíclico es como se muestra en las estructuras Ia o Ib siguiente:



Ib ;

40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto

45 (i) está seleccionado entre los siguientes:

- 4-((R)-2-oxo-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 4-((R)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 3-metil-4-((R)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 3-metil-4-((S)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 5 (S)-1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-2-ona;
 (S)-1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-2-ona;
 4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 2-cloro-4-((S)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 10 2-cloro-4-((S)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 15 3-metil-4-((R)-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((4S,5R)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((4S,5R)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 2-cloro-3-metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 20 4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 2-cloro-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 2-cloro-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)benzonitrilo;
 3-metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 3-metil-4-((4S,5S)-5-metil-2-oxo-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)oxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 25 4-((R)-3-metil-2-oxo-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo; y
 4-((R)-3-metil-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo; o

(ii) está seleccionado entre los siguientes:

- 30 (R)-1-(3,4-diclorofenil)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-2-ona;
 (R)-1-(3,4-diclorofenil)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-2-ona;
 2-cloro-4-((R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-metilbenzonitrilo;
 2-cloro-4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-metilbenzonitrilo;
 2-cloro-4-((R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo;
 35 2-cloro-4-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo;
 4-((4S,5R)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)-3-metilbenzonitrilo;
 4-((4S,5R)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)-3-metilbenzonitrilo;
 4-((4S,5R)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 4-((4S,5R)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 40 2-cloro-4-((4S,5R)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzonitrilo; y
 2-cloro-4-((4S,5R)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzonitrilo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en la modulación de un receptor de andrógenos en una célula.

10. Un método *in vitro* 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 1-7 y controlar el efecto del compuesto en la célula.

11. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de sarcopenia, fragilidad, esclerosis múltiple, osteoporosis, anemia, alteración cognitiva, caquexia, distrofia muscular, falta de apetito, bajo peso corporal, anorexia nerviosa, acné, seborrea, síndrome de ovario poliquístico, pérdida de cabello, emaciación por SIDA, síndrome de fatiga crónica, corta estatura, niveles bajos de testosterona, disminución de la libido, hipertrofia benigna de próstata, infertilidad, disfunción eréctil, sequedad vaginal, síndrome premenstrual, síntomas postmenopáusicos, terapia de reemplazo hormonal femenino, terapia de reemplazo hormonal masculino, depresión, diabetes tipo II, trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, trastornos neurodegenerativos, demencia de Alzheimer, trastorno del déficit de atención, demencia senil, enfermedad de las arterias coronarias, hirsutismo, dolor, mialgia, infarto de miocardio, ictus, trastorno de coagulación, tromboembolismos, trastorno cardíaco congestivo, baja sensibilidad a la insulina, baja utilización de glucosa, azúcar en sangre alto, trasplante de órgano, síndrome metabólico, diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, lesión dental, enfermedad dental, enfermedad periodontal,

enfermedad hepática, trombocitopenia, afecciones hígado graso, endometriosis, bochornos, sofocos, alteración vasomotora, trastornos de estrés, enanismo, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad renal, trastornos de la piel delgada, letargo, osteopenia, diálisis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedad o trastornos del tejido conectivo, lesión, quemaduras, traumatismo, heridas, fractura ósea, aterosclerosis, caquexia, (por ejemplo caquexia por cáncer) y obesidad en un mamífero.

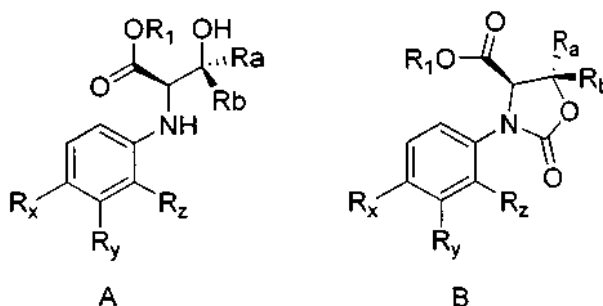
12. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento contra cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer hepatocelular, linfoma, neoplasia endocrina múltiple, cáncer vaginal, cáncer renal, cáncer de tiroides, cáncer testicular, leucemia y cáncer de ovario en un mamífero.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición según la reivindicación 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de sarcopenia, fragilidad, esclerosis múltiple, osteoporosis, anemia, alteración cognitiva, caquexia, distrofia muscular, falta de apetito, bajo peso corporal, anorexia nerviosa, acné, seborrea, síndrome de ovario poliquístico, pérdida de cabello, emaciación por SIDA, síndrome de fatiga crónica, corta estatura, niveles bajos de testosterona, disminución de la libido, hipertrofia benigna de próstata, infertilidad, disfunción eréctil, sequedad vaginal, síndrome premenstrual, síntomas postmenopáusicos, terapia de reemplazo hormonal femenino, terapia de reemplazo hormonal masculino, depresión, diabetes tipo II, trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, trastornos neurodegenerativos, demencia de Alzheimer, trastorno del déficit de atención, demencia senil, enfermedad de las arterias coronarias, hirsutismo, dolor, mialgia, infarto de miocardio, ictus, trastorno de coagulación, tromboembolismos, trastorno cardíaco congestivo, baja sensibilidad a la insulina, baja utilización de glucosa, azúcar en sangre alto, hipercolesterolemia, trasplante de órgano, síndrome metabólico, diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, lesión dental, enfermedad dental, enfermedad periodontal, enfermedad hepática, trombocitopenia, afecciones hígado graso, endometriosis, bochornos, sofocos, alteración vasomotora, trastornos de estrés, enanismo, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad renal, trastornos de la piel delgada, letargo, osteopenia, diálisis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad de Paget, osteoartritis, enfermedad o trastornos del tejido conectivo, lesión, quemaduras, traumatismo, heridas, fractura ósea, aterosclerosis, caquexia, (por ejemplo caquexia por cáncer) y obesidad.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición de la reivindicación 8, en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer hepatocelular, linfoma, neoplasia endocrina múltiple, cáncer vaginal, cáncer renal, cáncer de tiroides, cáncer testicular, leucemia y cáncer de ovario.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula B, útil en la producción de un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula A con un reactivo de carbonilación



en las que:

R_x , R_y , R_z , R_a y R_b son cada uno de manera independiente como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y
 R_1 es hidrógeno o un grupo protector apropiado de ácido carboxílico;

en donde opcionalmente:

- (i) dicho proceso se lleva a cabo en presencia de una base; y/o
- (ii) R_1 es alquilo C_{1-6} , bencilo o un organosilano; y/o
- (iii) dicho agente de carbonilación es fosgeno, trifosgeno, N,N' -carbonildiimidazol o un dialquilcarbonato.