DERIVADOS CARBOXI CON PROPIEDADES ANTIINFLAMATORIAS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos para uso para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias o enfermedades asociadas con una respuesta inmunitaria indeseable, y a composiciones, métodos y compuestos intermedios relacionados.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representan una carga significativa para la sociedad debido a una enfermedad debilitante de por vida, mayor mortalidad y altos costos de tratamientos y cuidados (Straub RH y Schradin C., 2016). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los medicamentos más empleados para tratar trastornos inflamatorios, pero estos agentes no previenen la progresión de la inflamación y solo tratan los síntomas que la acompañan. Los glucocorticoides son poderosos agentes antiinflamatorios, lo que los convierte en tratamientos de emergencia para los brotes inflamatorios agudos, pero a más largo plazo, estos medicamentos dan lugar a una plétora de efectos secundarios no deseados y también pueden estar sujetos a resistencia (Straub RH y Cutolo M., 2016). Por lo tanto, todavía existe una considerable necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de trastornos inflamatorios y se están realizando grandes esfuerzos para descubrir nuevos medicamentos para aliviar la carga de estas enfermedades (Hanke T. *et al.*, 2016).

Dimetilfumarato (DMF), un diéster del ácido fumárico intermedio del ciclo del ácido cítrico (CAC), se usa como tratamiento oral para tratar la psoriasis (Brück J. *et al.*, 2018) y la esclerosis múltiple (Mills EA *et al.*, 2018). Es importante destacar que después de la administración oral, no se detecta nada de este agente en el plasma (Dibbert S. *et al*., 2013), los únicos compuestos relacionados con el fármaco observados son el producto de hidrólisis monometilfumarato (MMF) y conjugados de glutatión (GSH) de tanto el parental (DMF) como el metabolito (MMF). El mecanismo de acción de DMF es complejo y controvertido. La eficacia de este compuesto se ha atribuido a una multiplicidad de fenómenos diferentes que implican la modificación covalente de proteínas y la conversión del "profármaco" DMF en mmF. En particular, se han destacado las siguientes vías como de relevancia para los efectos

antiinflamatorios de DMF: 1) activación de la vía antioxidante, antiinflamatoria, similar al factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (NRF2) como consecuencia de la reacción de la porción éster α, β-insaturado electrófilo con residuos de cisteína nucleófilos en la proteína 1 asociada a ECH similar a kelch (KEAP1) (Brennan M. S. *et al.*, 2015); 2) inducción del factor de transcripción activador 3 (ATF3), lo que conduce a la supresión de las citocinas proinflamatorias interleucina (IL)-6 e IL-8 (Müller S. *et al.*, 2017); 3) inactivación de la enzima glucolítica gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) a través de la succinación de su residuo de cisteína catalítica con un éster insaturado aceptor de Michael (Kornberg M. D. *et al.*, 2018; Angiari S. y O'Neill LA, 2018); 4) inhibición de la producción de citocinas impulsada por el factor nuclear kappa B (NF-κB) (Gillard G. O. *et al.*, 2015); 5) prevención de la asociación de PKCθ con el receptor coestimulador CD28 para reducir la producción de IL-2 y bloquear la activación de linfocitos T ((Blewett M. M. *et al.*, 2016); 6) reacción del éster α,β-insaturado electrófilo con el grupo tiol nucleófilo del antioxidante GSH, que afecta las respuestas celulares al estrés oxidativo (Lehmann J. C. U. *et al.*, 2007); 7) agonismo del receptor de ácido hidroxicarboxílico 2 (HCA2) mediante el mmF generado *in vivo a* través de la hidrólisis de DMF (von Glehn F. *et al.*, 2018); 8) inhibición covalente alostérica de las quinasas S6 ribosómicas p90 (Andersen J. L. *et al.*, 2018); 9) inhibición de la expresión y función del factor-1α inducible por hipoxia (HIF-1α) y sus genes diana, tales como IL-8 (Zhao G. *et al.*, 2014); y 10) inhibición de la formación de cadenas de ubiquitina M1 y K63 inducida por receptor tipo Toll (TLR) (McGuire V. A. *et al.*, 2016). En general, con la excepción del agonismo de HCA2 (Tang H. *et al.*, 2008), el diéster permeable a la membrana DMF tiende a exhibir efectos biológicos mucho más profundos en las células en comparación con su contrapartes de monoéster, mmF. Sin embargo, la falta de exposición sistémica de DMF *in vivo* ha condcido a algunos investigadores a afirmar que mmF es, de hecho, el componente activo principal después de la administración oral de DMF (Mrowietz U. *et al.*, 2018). Por definición, es evidente que parte de la biología profunda ejercida por DMF en las células se pierde debido a la hidrólisis *in vivo* a mmF.

Recientemente, se ha descubierto que, durante la activación inflamatoria de macrófagos, el CAC se vuelve anaplerótico y se desvía de manera tal que se genere el ácido itacónico diácido insaturado, “itaconato” (Murphy MP y O'Neill LAJ, 2018; O'Neill LAJ y Artyomov MN, 2019; Yu X.-H. *et al.*, 2019). En lugar de ser hidratado a isocitrato mediante aconitato hidratasa, el aconitato intermedio de CAC es descarboxilado por el producto proteico del gen de respuesta inmunitaria 1 (IRG1), uno de los genes más

altamente regulados de manera ascendente en macrófagos en condiciones proinflamatorias, posteriormente llamado aconitato descarboxilasa 1, para producir ácido itacónico (Michelucci A. *et al.*, 2013). Este diácido insaturado es un inhibidor de la enzima bacteriana isocitrato liasa y, como tal, ejerce actividad antibacteriana. Además, se ha demostrado que el ácido itacónico inhibe la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) del CAC (Ackermann *et al*., 1949), lo que, en consecuencia, conduce a la acumulación de succinato (Cordes T. *et al.*, 2016). Al inhibir la SDH, una enzima crítica para la respuesta inflamatoria (E. L. Mills *et al*., 2016), el itaconato mejora la inflamación *in vitro* e *in vivo* durante la activación de macrófagos y la lesión por isquemia-reperfusión (Lampropoulou V. *et al.*, 2016).

Como el ácido fumárico, el ácido itacónico es un ácido carboxílico α, β-insaturado. Como tal, es un aceptor de Michael que induce una respuesta de estrés electrofílico global. En este sentido, el diéster dimetil itaconato (DMI) de ácido itacónico, al igual que DMF, produce una respuesta antiinflamatoria, que reduce los niveles de expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1β, IL-6, IL-12 e IL-18 en macrófagos derivados de la médula ósea estimulados por lipopolisacáridos (LPS) (documento WO2017/142855A1, incorporado en la presente por referencia). Esta respuesta parece estar mediada, en parte, por la activación de NRF2, a través de la alquilación de residuos de cisteína KEAP1 mediante la porción éster α,β-insaturado electrófilo (Mills E. L. *et al.*, 2018), que mejora la expresión de genes corriente abajo con capacidades antioxidantes y antiinflamatorias. Sin embargo, no todos los efectos inmunorreguladores pronunciados generados por DMI pueden atribuirse a la activación de NRF2. En particular, la modulación de IκBζ por DMI es independiente de NRF2 y está mediada por la regulación ascendente de ATF3, un regulador negativo global de la activación inmunitaria que regula de manera descendente diversas citocinas, tales como IL-6 (Bambouskova M. *et al.*, 2018). Además, al inhibir la producción de proteína IκBζ, DMI mejora las patologías mediadas por IL-17, lo que destaca el potencial terapéutico de esta vía reguladora (WO2019/036509A1, incorporado en la presente por referencia). Para destacar aún más su potencial farmacológico, se ha informado recientemente que DMI 1) demuestra un efecto protector sobre la lesión por isquemia/reperfusión cerebral, lo que ofrece potencial para el tratamiento de apoplejía isquémica (Zhang D. *et al.*, 2019); 2) proporciona protección contra los efectos cardiotóxicos de la doxorrubicina (Shan Q. *et al.*, 2019); 3) protege contra la mastitis inducida por lipopolisacáridos en ratones al activar MAPK y NRF2 mientras inhibe las vías de transducción de señal de NF-κB (Zhao C. *et al.*, 2019). Además, se dice que

DMI tiene utilidad para prevenir y tratar la colitis ulcerosa y su cancerización (CN110731955, Sun Yat-sen University Cancer Center); y se ha informado que protege contra la queratitis fúngica al activar la vía de transducción de señal NRF2/HO-1 (Gu L. *et al.*, 2020). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que DMI no se metaboliza a ácido itacónico de manera intracelular (ElAzzouny M. *et al.*, 2017). Otros ésteres α, β-insaturados y ácidos exhiben efectos reductores de IL-1β en macrófagos al inhibir el inflamasoma NLRP3 (Cocco M. *et al.*, 2017 y 2014), y se ha demostrado que inhiben la vía TLR4, lo que finalmente conduce a la supresión de estimulación inducida por LPS de NF-κB, el factor de necrosis tumoral (TNF) -α, IL-1β y la liberación de óxido nítrico (Zhang S. *et al.*, 2012). El documento WO2014/152263A1 (Karyopharm Therapeutics, Inc.) describe ésteres α,β-insaturados que se dice que son inhibidores del mantenimiento de la región cromosómica 1 (CRM1). CRM-1 juega un papel en la exportación de varias proteínas clave que están involucradas en muchos procesos inflamatorios.

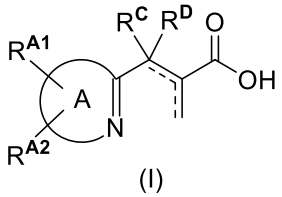
Se ha demostrado que otros derivados de ácido itacónico provocan efectos antiinflamatorios (Bagavant G. *et al.*, 1994). Un ejemplo notable es ácido 4-octil itacónico (4OI), un derivado de itaconato con absorción celular mejorada. Dado que el ácido carboxílico α, β-insaturado no está esterificado en 4OI, este electrófilo exhibe baja reactividad con tioles biológicos (Schmidt T. J. *et al.*, 2007), muy similar a la situación encontrada con el propio ácido itacónico. Como resultado de su baja reactividad/electrofilicidad, los efectos de activación de NRF2 de 4OI no son atenuados por GSH, en contraste con los hallazgos con DMI mucho más reactivo. En este último caso, el ácido carboxílico α, β-insaturado se esterifica y, como consecuencia, los efectos de reducción de IL-6 y de activación de NRF2 de DMI se invierten por los tioles N-acetilcisteína y GSH, respectivamente. A través de la reacción con KEAP1 y la activación de NRF2 resultante, así como la inhibición de GAPDH (Liao S.-T. *et al*., 2019), se ha demostrado que 4OI produce una amplia gama de efectos biológicos interesantes, que incluyen: 1) protección de células neuronales de peróxido de hidrógeno (Liu H. *et al.*, 2018); 2) inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES (Tang C. *et al.*, 2018); 3) protección de células endoteliales de la vena umbilical humana frente a niveles altos de glucosa (Tang C. *et al.*, 2019); 4) inhibición de osteoclastogénesis mediante la supresión de la ubiquitina ligasa E3 Hrd1 de y la activación de la señalización de NRF2 (Sun X. *et al.*, 2019); 5) inducción de la represión de STING mediante NRF2 y la producción de IFN tipo I en células de

pacientes con interferonopatías dependientes de STING (Olagnier D. *et al.*, 2018); 6) protección contra la fibrosis renal mediante la inhibición de la vía TGF-beta/Smad, autofagia y la reducción de la generación de especies reactivas de oxígeno (Tian F. *et al.*, 2020); 7) reducción de la carga viral cerebral en ratones inyectados intracranealmente con el virus del Zika (Daniels B. P. *et al.* 2019); y 8) protección contra la lesión por reperfusión por isquemia hepática (Yi F. *et al.* 2020). Además, se ha informado que el itaconato modula el ácido tricarboxílico y el metabolismo redox para mitigar la lesión por reperfusión (Cordes T. *et al.*, 2020). Además, los niveles elevados de itaconato en plasma demuestran una clara correlación con la reducción en las puntuaciones de actividad de la enfermedad de la artritis reumatoide después del inicio del tratamiento con el tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (cDMARD) (Daly R. *et al.,* 2019).

A pesar de los hallazgos anteriores, sigue existiendo la necesidad de identificar y desarrollar nuevos derivados de compuestos carboxílicos α,β-insaturados como itaconato y acrilato que posean propiedades mejoradas en comparación con los agentes antiinflamatorios comercializados en la actualidad, tales como DMF. Los presentes inventores ahora han descubierto, sorprendentemente, que ciertos ácidos metacrílicos α,β-insaturados que poseen grupos heteroarilo son efectivos para reducir la liberación de citoquinas, activando NRF2 en las células y/o tienen una estabilidad metabólica mejorada. Estas propiedades los hacen potencialmente más efectivos que el itaconato de 4-octilo en particular. Por lo tanto, se espera que dichos compuestos posean excelentes propiedades antiinflamatorias.

Breve descripción de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados

independientemente de N, O y S;

o  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$– $C_{5–10}$,arilo–$(CH_2)_{0–6}$– y O-arilo;

en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5, cicloalquilo$(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ y heterociclilo de 5 a 7 miembros en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}; en donde el grupo cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo cuyo anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo;

o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo $(CH_2)_{0-1}$, en donde G^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

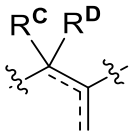
R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

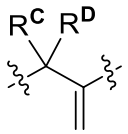
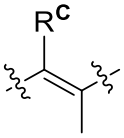
en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2} o, juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

o R^{A2} está ausente; y

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi, fluoro o alcoxi C_{1-2}; o R^C y R^D pueden unirse para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-5};

en donde  en el compuesto de la Fórmula (I) representa:

 or  ;

y en donde

la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–14; y

en donde, cuando  representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este para el uso como medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

Descripción detallada de la invención

Figuras

La Figura 1 muestra los termógrafos DSC/TGA combinados de una forma cristalina del Ejemplo 1, sal de trometamina.

La Figura 2 muestra un patrón de XRPD de una forma cristalina del Ejemplo 1, sal de trometamina (escala de 2 g).

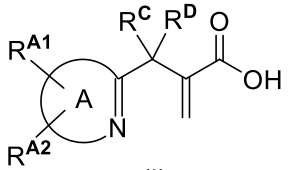
La Figura 3 muestra un espectro de nMR de ^{1}H del Ejemplo 1, sal de trometamina (escala de 2 g).

Compuesto de la Fórmula (I)

Las modalidades y preferencias establecidas en la presente con respecto al compuesto de la Fórmula (I) se aplican igualmente a la composición farmacéutica, el compuesto para el uso, el uso y los aspectos del método de la invención.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) como se definió anteriormente.

Adecuadamente, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o 

representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$– $C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi,

ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5 y cicloalquilo C_{3-7} en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}; o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo $(CH_2)_{0-1}$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2} o, juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi, fluoro o alcoxi C_{1-2}; y

en donde,

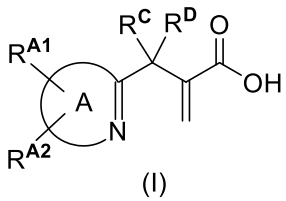
la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–14; y

en donde, cuando 

representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

Adecuadamente, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o 

representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$– $C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}, o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2} o, juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro; y

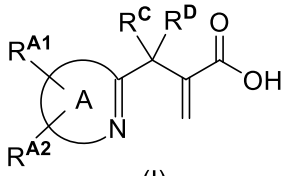
en donde,

la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–14; y

en donde, cuando  representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

Adecuadamente, el compuesto de la Fórmula (I) es:



(I)

en donde,

 representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$; y en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2};

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro; y

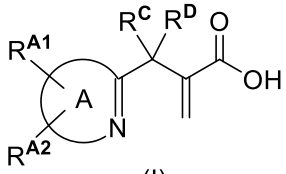
en donde,

la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–12; y

en donde, cuando  representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

Adecuadamente, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,

 representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$– $C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2};

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro; y

en donde,

la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–12; y

en donde, cuando 

representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

El término "alquilo C_{1-10}" se refiere a un grupo hidrocarburo completamente saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión abarca metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-heptilo, n-hexilo y n-octilo. También se incluyen otras variantes ramificadas tales como heptil-$CH(CH_3)$- y hexil-$CH(CH_3)$-. Otros grupos alquilo, por ejemplo, alquilo C_{1-9}, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-7}, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-5}, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-2}, alquilo C_{2-10}, alquilo C_{2-9}, alquilo C_{2-8}, alquilo C_{2-7}, alquilo C_{2-6}, alquilo C_{2-5}, alquilo C_{2-4}, alquilo C_{2-3}, alquilo C_{3-10}, alquilo C_{3-9}, alquilo C_{3-8}, alquilo C_{3-7}, alquilo C_{3-6}, alquilo C_{3-5}, alquilo C_{3-4}, alquilo C_{4-10}, alquilo C_{4-9}, alquilo C_{4-8}, alquilo C_{4-7}, alquilo C_{4-6}, alquilo C_{4-5}, alquilo C_{5-10}, alquilo C_{5-9}, alquilo C_{5-8}, alquilo C_{5-7}, alquilo C_{5-6}, alquilo C_{6-10}, alquilo C_{6-9}, alquilo C_{6-8}, alquilo C_{7-10}, alquilo C_{7-9}, alquilo C_{7-8}, alquilo C_{8-10}, alquilo C_{8-9} y alquilo C_{9-10} son como se definió anteriormente, pero contienen diferentes números de átomos de carbono. El término "C_{1-10} alquilo" también incluye "C_{1-10} alquileno" que es un grupo hidrocarburo completamente saturado lineal o ramificado bifuncional que tiene la cantidad definida de átomos de carbono. Ejemplos de grupos "alquileno" incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, n-heptileno, n-octileno y estereoisómeros de estos, como 2-propileno, 2-butileno, 2-pentileno, 3-pentileno, 2-hexileno, 3-hexileno, 2-heptileno, 3-heptileno, 4-heptileno, 2-octileno, 3-octileno y 4-octileno.

El término "alquenilo C_{2-10}" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. La expresión abarca, $CH{=}CH_2$, $CH_2CH{=}CH_2$, $CH{=}CHCH_3$,

$CH_2CH_2CH=CH_2$, $CH=CHCH_2CH_3$, $CH_2CH=CHCH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$, $CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH=CHCH_3$, $CH=CHCH=CHCH_3$ y $CH_2CH=CHCH=CH_2$. También se incluyen variantes ramificadas tales como $CH(CH_3)CH=CH_2$ y $CH=C(CH_3)CH_2$. Otros grupos alquenilo, por ejemplo, alquenilo C_{2-9}, alquenilo C_{2-8}, alquenilo C_{2-7}, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-5}, alquenilo C_{2-4}, alquenilo C_{2-3}, alquenilo C_{3-10}, alquenilo C_{3-9}, alquenilo C_{3-8}, alquenilo C_{3-7}, alquenilo C_{3-6}, alquenilo C_{3-5}, alquenilo C_{3-4}, alquenilo C_{4-10}, alquenilo C_{4-9}, alquenilo C_{4-8}, alquenilo C_{4-7}, alquenilo C_{4-6}, alquenilo C_{4-5}, alquenilo C_{5-10}, alquenilo C_{5-9}, alquenilo C_{5-8}, alquenilo C_{5-7}, alquenilo C_{5-6}, alquenilo C_{6-10}, alquenilo C_{6-9}, alquenilo C_{6-8}, alquenilo C_{7-10}, alquenilo C_{7-9}, alquenilo C_{7-8}, alquenilo C_{8-10}, alquenilo C_{8-9} y alquenilo C_{9-10} son como se definió anteriormente, pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

El término "alquinilo C_{2-10}" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono. El término abarca, $C\Xi CH$, $CH_2C\Xi CH$, $C\Xi C\text{-}CH_3$, $CH_2CH_2C\Xi CH$, $C\Xi CCH_2CH_3$, $CH_2C\Xi CCH_3$, $CH_2CH_2CH_2C\Xi CH$, $C\Xi CCH_2CH_2CH_3$, $CH_2C\Xi CCH_2CH_3$, $CH_2CH_2C\Xi CCH_3$, $C\Xi CC\Xi CCH_3$ y $CH_2C\Xi CC\Xi CH$. También se incluyen variantes ramificadas como $CH(CH_3)C\Xi CH$. Otros grupos alquinilo, por ejemplo, alquinilo C_{2-9}, alquinilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-7}, alquinilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-3}, alquinilo C_{3-10}, alquinilo C_{3-9}, alquinilo C_{3-8}, alquinilo C_{3-7}, alquilino C_{3-6}, alquinilo C_{3-5}, alquinilo C_{3-4}, alquinilo C_{4-10}, alquinilo C_{4-9}, alquinilo C_{4-8}, alquinilo C_{4-7}, alquinilo C_{4-6}, alquinilo C_{4-5}, alquinilo C_{5-10}, alquinilo C_{5-9}, alquinilo C_{5-8}, alquinilo C_{5-7}, alquinilo C_{5-6}, alquinilo C_{6-10}, alquinilo C_{6-9}, alquinilo C_{6-8}, alquinilo C_{7-10}, alquinilo C_{7-9}, alquinilo C_{7-8}, alquinilo C_{8-10}, alquinilo C_{8-9} y alquinilo C_{9-10} son como se definen anteriormente pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

La expresión "cicloalquilo C_{3-10}" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. La expresión abarca ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo, así como sistemas puenteados como biciclo[1,1,1] pentilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo y adamantilo. Otros grupos cicloalquilo, por ejemplo, C_{3-9} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-5} cicloalquilo, C_{3-4} cicloalquilo, C_{4-10} cicloalquilo, C_{4-9} cicloalquilo, C_{4-8} cicloalquilo, C_{4-7} cicloalquilo, C_{4-6} cicloalquilo, C_{4-5} cicloalquilo, C_{5-10} cicloalquilo, C_{5-9} cicloalquilo, C_{5-8} cicloalquilo, C_{5-7} cicloalquilo, C_{5-6} cicloalquilo, C_{6-10} cicloalquilo, C_{6-9} cicloalquilo, C_{6-8} cicloalquilo, C_{6-7} cicloalquilo, C_{7-10} cicloalquilo, C_{7-9} cicloalquilo, C_{7-8} cicloalquilo, C_{8-10} cicloalquilo, C_{8-9} cicloalquilo y C_{9-10} cicloalquilo son como se definió anteriormente, pero

contienen diferentes números de átomos de carbono.

La “C_{5-10} espirocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo bicíclico en donde los dos anillos están conectados a través de un solo átomo. Los anillos pueden ser diferentes o idénticos. La expresión abarca espiro[3,3]heptilo. Otros grupos espirocicloalquilo, por ejemplo, espirocicloalquilo C_{5-9}, espirocicloalquilo C_{5-8} y espirocicloalquilo C_{5-7} son como se definió anteriormente, pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

La expresión "anillo de heterociclilo de 5-7 miembros" se refiere a un grupo cíclico no aromático que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo y en donde al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, S y B. La expresión "heterociclilo" es intercambiable con "anillo heterocíclico". La expresión abarca pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y homomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de 5 a 7 miembros normalmente pueden sustituirse por uno o más (p. ej., uno o dos) grupos oxo. Adecuadamente, tietanilo está sustituido con uno o dos grupos oxo. También se incluyen compuestos heterocíclicos bicíclicos, tales como los siguientes:



.

El término "arilo" se refiere a un grupo cíclico con carácter aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo y que contiene uno o dos anillos. Cuando un grupo arilo contiene más de un anillo, ambos anillos deben ser de carácter aromático. Adecuadamente, "arilo" abarca solo fenilo y naftilo. Más adecuadamente, "arilo" es fenilo.

El término "hidroxi" (que también puede denominarse "hidroxilo") se refiere a un grupo -OH.

El término "halo", como se usa en la presente, se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo. Ejemplos particulares de halo son fluoro y cloro, especialmente fluoro.

El término "haloalquilo C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., un grupo alquilo C_1, es decir, metilo) como se define anteriormente, que está sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de halo. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 1,1-difluoroetilo.

El término "alcoxi C_{1-2}" se refiere a un grupo alquilo C_{1-2} (p. ej., un grupo alquilo C_1, es decir, metilo) como se ha definido anteriormente, unido singularmente al oxígeno. El término abarca metoxi y etoxi.

El término "haloalcoxi C_{1-2}" se refiere a un alcoxi C_{1-2} como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de halo. Un ejemplo incluye trifluorometoxi.

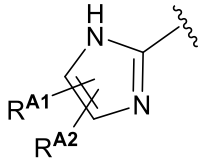
Como se menciona en el presente documento, el término "grupo saliente" incluye grupos tales como halo, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, alcanosulfonato, por ejemplo, metanosulfonato, o arenosulfonato, por ejemplo, para-toluenosulfonato o bencenosulfonato.

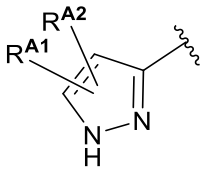
Donde los sustituyentes se indican como *opcionalmente sustituidos* en la Fórmula (I) en las modalidades y preferencias que establecen más adelante, dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidos como se especifica en la fórmula dada a menos que se indique lo contrario, incluso si la posible sustitución no se enumera explícitamente en la modalidad. Adecuadamente, el sustituyente opcional puede estar unido a un átomo de carbono disponible, lo que significa un átomo de carbono que está unido a un átomo de hidrógeno, es decir, un grupo C-H. El sustituyente opcional reemplaza el átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono.

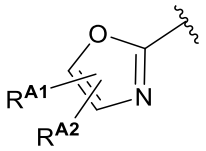
El grupo  también se puede escribir como  .

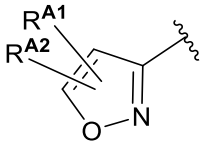
En una modalidad,  representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N que se muestra contiene uno o más (p. ej., uno o dos) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S.

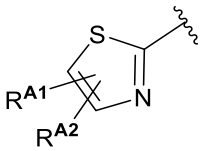
En una modalidad,  representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1, 2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol y tetrazol.

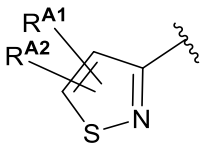
Cuando  representa imidazol, pretende representar  , en la Fórmula (I). Para evitar dudas, el sustituyente R^{A1} y/o R^{A2} (si está presente) se pueden unir a un átomo de carbono o nitrógeno del resto de imidazol.

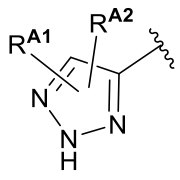
Cuando  representa pirazol, pretende representar  , en la Fórmula (I). Para evitar dudas, el sustituyente R^{A1} y/o R^{A2} (si está presente) se pueden unir a un átomo de carbono o nitrógeno del resto de pirazol.

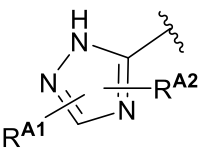
Cuando  representa oxazol, pretende representar  , en la Fórmula (I).

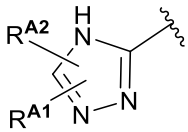
Cuando  representa isoxazol, pretende representar  , en la Fórmula (I).

Cuando  representa tiazol, pretende representar  , en la Fórmula (I).

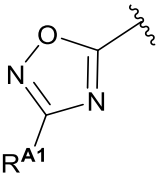
Cuando  representa isotiazol, pretende representar  , en la Fórmula (I).

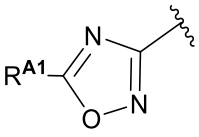
Cuando  representa 1,2,3-triazol, pretende representar  , en la fórmula (I). Para evitar dudas, el sustituyente R^{A1} y/o R^{A2} (si está presente) se pueden unir a un átomo de carbono o nitrógeno del resto de 1,2,3-triazol.

Cuando  representa 1,2,4-triazol, pretende representar 

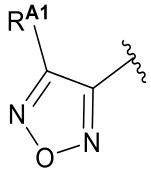


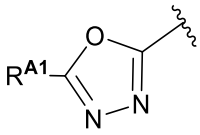
y/o , en la Fórmula (I). Para evitar dudas, el sustituyente R^{A1} y/o R^{A2} (si está presente) se pueden unir a un átomo de carbono o nitrógeno del resto de 1,2,4-triazol.

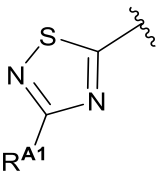
Cuando  representa 1,2,4-oxadiazol, pretende representar 

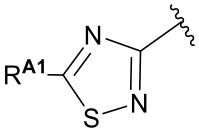


y/o , en la Fórmula (I).

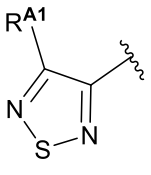
Cuando  representa 1,2,5-oxadiazol, pretende representar  , en la fórmula (I).

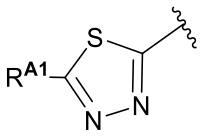
Cuando  representa 1,3,4-oxadiazol, pretende representar  , en la Fórmula (I).

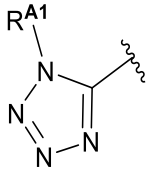
Cuando  representa 1,2,4-tiadiazol, pretende representar 



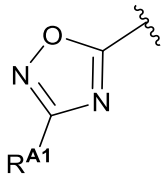
y/o , en la Fórmula (I).

Cuando  representa 1,2,5-tiadiazol, pretende representar  , en la Fórmula (I).

Cuando  representa 1,3,4-tiadiazol, pretende representar  , en la Fórmula (I).

Cuando  representa tetrazol, pretende representar  , en la Fórmula (I).

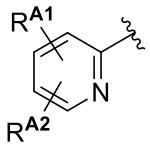
En una modalidad,  representa un oxadiazol, en particular 1,2,4-oxadiazol.

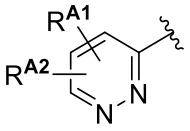
Adecuadamente, el 1,2,4-oxadiazol es  .

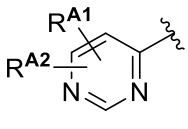
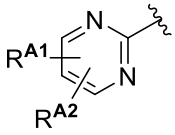
En una modalidad,  representa 1,3,4-oxadiazol.

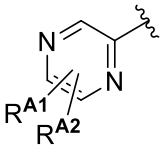
En una modalidad,  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más (p. ej., uno o dos) átomos de N adicionales.

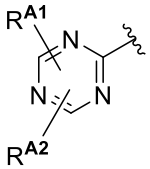
En una modalidad,  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina.

Cuando  representa piridina, pretende representar  , en la Fórmula (I).

Cuando  representa piridazina, pretende representar  , en la Fórmula (I).

Cuando  representa pirimidina, pretende representar  y/o  , en la Fórmula (I).

Cuando  representa pirazina, pretende representar  , en la Fórmula (I).

Cuando  representa triazina, pretende representar  , en la Fórmula (I).

En las representaciones anteriores, donde no se indica que un sustituyente esté unido a un átomo de carbono o nitrógeno y, en cambio, se muestra intersecando un enlace doble o simple de un compuesto de heteroarilo, esto indica que el punto de unión no está definido y puede ser cualquier punto de unión que sea químicamente factible. Además, cada uno de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente se muestra como un solo tautómero. El experto en la técnica reconoce que aunque se muestra un único tautómero, el compuesto puede existir como una mezcla de formas tautoméricas. Así, la invención se extiende a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula (I).

En una modalidad, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$,arilo–$(CH_2)_{0–6}$– y O-arilo (p. ej. fenilo).

En una modalidad, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$, y fenilo–$(CH_2)_{0–6}$–.

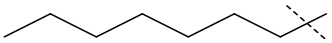
Adecuadamente, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$,

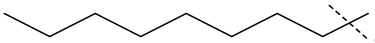
alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$, y fenilo–$(CH_2)_{0–6}$–.

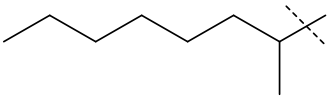
Adecuadamente, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{5–10}$, y fenilo–$(CH_2)_{1–6}$–.

En una modalidad, R^{A1} es alquilo C_{2-10}, en particular alquilo C_{3-10}, alquilo C_{4-10}, alquilo C_{5-10}, alquilo C_{6-10}, alquilo C_{7-10} o alquilo C_{8-10}. Adecuadamente, R^{A1} es alquilo C_{7-8}. En una modalidad, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutan-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 3-metilbutan-2-ilo, 2-metilbutilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,1-dimetilhexilo, 1-heptilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo, 4-octilo, 1-nonilo y 5-nonilo.

En una modalidad, el grupo alquilo es lineal (es decir, n-alquilo). En otra modalidad, el grupo alquilo está ramificado.

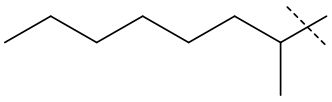
Adecuadamente, R^{A1} es alquilo C_7 en donde el grupo alquilo tiene una configuración lineal, es decir,  .

Adecuadamente, R^{A1} es alquilo C_8 en donde el grupo alquilo tiene una configuración lineal, es decir,  .

Adecuadamente, R^{A1} es alquilo C_8 en donde el grupo alquilo tiene una configuración ramificada. Por ejemplo, el grupo alquilo C_8 ramificado puede ser  .

Alternativamente, cuando R^{A1} es alquilo C_{1-10} como alquilo C_{7-8}, el grupo alquilo puede estar sustituido con otro grupo alquilo que conduce a una configuración ramificada.

Por ejemplo, adecuadamente R^{A1} es alquilo C_7 en donde el grupo alquilo está sustituido con un grupo alquilo. Por ejemplo, el alquilo C_7 puede estar sustituido con un alquilo C_1 (es decir, metilo) de modo que se forme el siguiente grupo:

 .

En una modalidad, R^{A1} es cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, en particular cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{4–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ o cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–8}$. En una modalidad, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclobutilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclopentilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclohexilo–$(CH_2)_{0–6}$–, cicloheptilo–$(CH_2)_{0–}$

$_{6}$–, ciclooctilo–$(CH_2)_{0–6}$– y biciclo[2,2,1]heptilo–$(CH_2)_{0–6}$–; y en particular se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclohexilo–$(CH_2)_{0–6}$ –, ciclopentilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclooctilo–$(CH_2)_{0–6}$– o biciclo[2,2,1]heptilo–$(CH_2)_{0–6}$–.

Adecuadamente, R^{A1} es cicloalquilo–$(CH_2)_0$–$C_{3–10}$, tal como cicloalquilo–$(CH_2)_0$–C_6, cicloalquilo–$(CH_2)_0$–C_7 o cicloalquilo–$(CH_2)_0$–C_8.

En una modalidad, R^{A1} es cicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{3–10}$, en particular cicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{4–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{5–10}$ o cicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{5–8}$. En una modalidad, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo–$(CH_2)_{1–6}$ –, ciclobutilo–$(CH_2)_{1–6}$–, ciclopentilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclohexilo–$(CH_2)_{1–6}$–, cicloheptilo–$(CH_2)_{1–6}$–, ciclooctilo–$(CH_2)_{1–6}$– y biciclo[2,2,1]heptilo–$(CH_2)_{1–6}$–; y en particular es ciclopentilo–$(CH_2)_{1–6}$–, ciclohexilo–$(CH_2)_{1–6}$–, cicloheptilo–$(CH_2)_{1–6}$–, ciclooctilo–$(CH_2)_{1–6}$ – o biciclo[2,2,1]heptilo–$(CH_2)_{1–6}$–.

En una modalidad, el grupo cicloalquilo C_{3-10} se fusiona con un anillo de fenilo cuyo anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (como uno, dos o tres, por ejemplo, dos) átomos de halo. Adecuadamente, cicloalquilo C_{3-10} es un grupo cicloalquilo C_5. Adecuadamente, el grupo fenilo está sustituido con uno o más (como uno, dos o tres, por ejemplo, dos) átomos de halo, y más adecuadamente uno o más, como dos átomos de halo, son cloro.

En una modalidad, R^{A1} es espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$, en particular espiro[3,3]heptilo–$(CH_2)_{0–6}$–. Adecuadamente, R^{A1} es espirocicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{5–10}$.

En una modalidad, R^{A1} es arilo–$(CH_2)_{0–6}$–, por ejemplo fenilo–$(CH_2)_{0–6}$– o naftilo–$(CH_2)_{0–6}$–. Adecuadamente, R^{A1} es arilo–$(CH_2)_{1–6}$–. Adecuadamente, R^{A1} es fenilo–$(CH_2)_{0–6}$–. Adecuadamente, R^{A1} es fenilo–$(CH_2)_{1–6}$–.

Adecuadamente, R^{A1} es fenilo–$(CH_2)_{0-2}$– tal como fenilo–$(CH_2)_{1-2}$. En una modalidad, R^{A1} es fenilo. En otras modalidades, R^{A1} es fenilo-CH_2. En otras modalidades, R^{A1} es fenilo-$(CH_2)_2$. Más adecuadamente, R^{A1} es fenilo o fenilo–CH_2.

En una modalidad, R^{A1} es O-arilo, por ejemplo, O-fenilo.

En una modalidad, R^{A1} es alquilo C_{7-8} o fenilo–$(CH_2)_{0-2}$-, tal como alquilo C_{7-8} o fenilo–$(CH_2)_{1-2}$-.

En otra modalidad, R^{A1} es alquilo C_{7-8} o fenilo–$(CH_2)_{0-2}$-, tal como alquilo C_{7-8} o fenilo–$(CH_2)_{0-1}$-.

En una modalidad, R^{A1} no está sustituido.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con uno o más, tal como uno, dos, tres, cuatro o cinco, p. ej. un sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5, cicloalquilo$(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$

y heterociclilo de 5 a 7 miembros en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}; o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con uno o más, tal como uno, dos, tres, o cuatro, p. ej. un sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5, y cicloalquilo$(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}; o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con uno o más, tal como uno, dos, tres, o cuatro, p. ej. un sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un cicloalquilo C_{3-7}; o R^{A1} está sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con un sustituyente. En otra modalidad, R^{A1} está sustituido con dos sustituyentes. En otra modalidad, R^{A1} está sustituido con tres sustituyentes. En otra modalidad, R^{A1} está sustituido con cuatro sustituyentes. En otra modalidad, R^{A1} está sustituido con cinco sustituyentes, en particular cuando el sustituyente es halo. Adecuadamente, R^{A1} está sustituido con un sustituyente o tres sustituyentes.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con halo, por ejemplo, fluoro, cloro o bromo. En una segunda modalidad, R^{A1} está sustituido con alquilo C_{1-6}, por ejemplo, metilo. En una tercera modalidad, R^{A1} está sustituido con haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo, CF_3. En una cuarta modalidad, R^{A1} está sustituido con hidroxi. En una quinta modalidad, R^{A1} está sustituido con ciano. En una sexta modalidad, R^{A1} está sustituido con OG^1. En una séptima modalidad, R^{A1} está sustituido con $S(O)_{0–2}G^1$. En una octava

modalidad, R^{A1} está sustituido con SF_5. En una novena modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}. En una décima modalidad, R^{A1} está sustituido con heterociclilo de 5 a 7 miembros, como pirrolidinilo, en donde dicho heterociclilo de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}.

Adecuadamente, R^{A1} se sustituyó con un SF_5. Alternativamente, R^{A1} está sustituido con un SG^1 en donde G^1 es CF_3.

En una modalidad, el uno o más sustituyentes es SG^1. En una segunda modalidad, el uno o más sustituyentes es $S(O)G^1$. En una tercera modalidad, el uno o más sustituyentes es $S(O)_2G^1$. Adecuadamente, el uno o más (p. ej. uno) sustituyentes es SG^1.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ (p. ej. un cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$) en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopentilo. En una segunda modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo CH_2C_{3-7}. En una tercera modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo $(CH_2)_2C_{3-7}$, por ejemplo, ciclopropilo CH_2CH_2. En una cuarta modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo $(CH_2)_3C_{3-7}$.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} no está sustituido.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está sustituido con uno o más (como uno, dos o tres, por ejemplo, uno) grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}.

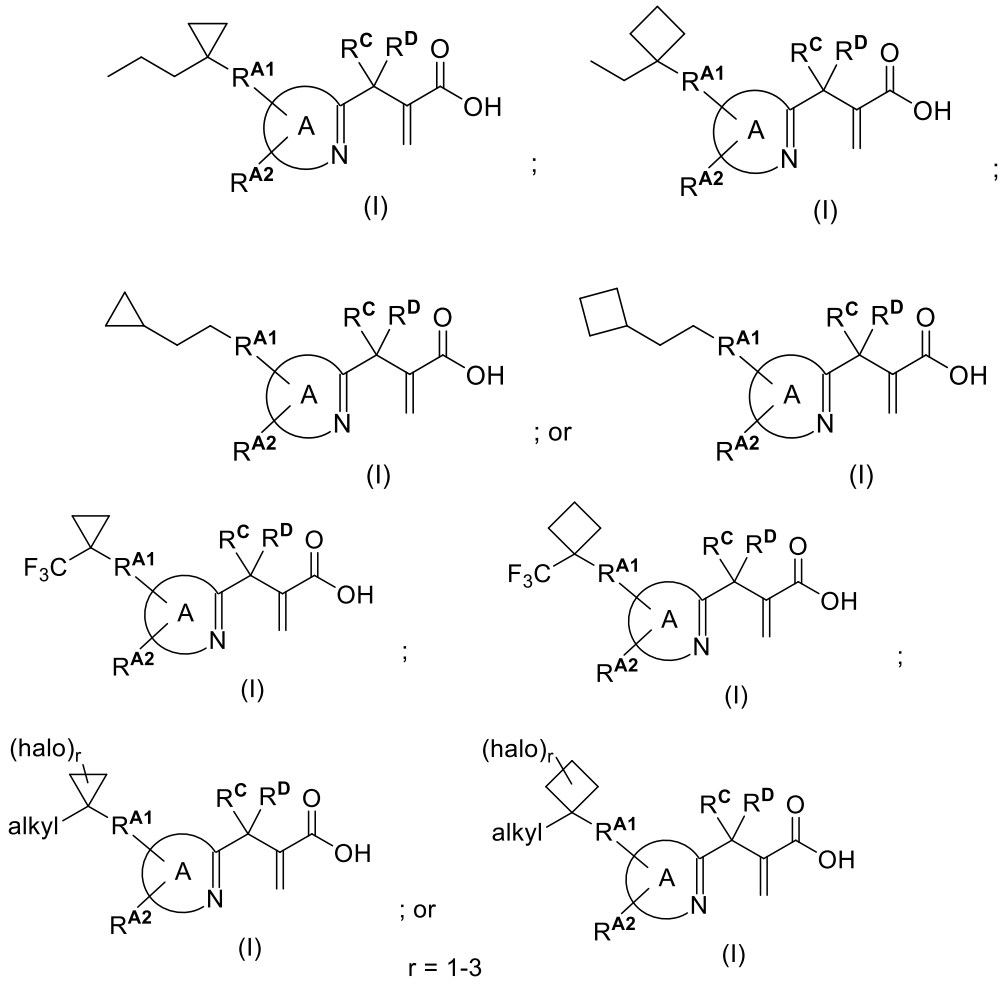
Adecuadamente, el sustituyente es halo, por ejemplo, fluoro. Alternativamente, el sustituyente es alquilo C_{1-3} como metilo, etilo o n-propilo, por ejemplo, n-propilo. Alternativamente, el sustituyente es haloalquilo C_{1-3} tal como CF_3.

En una modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo C_3 en donde dicho cicloalquilo C_3 está sustituido con haloalquilo C_{1-3} tal como CF_3.

En otra modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo C_3 en donde dicho cicloalquilo C_3 está sustituido con n-propilo.

En otra modalidad, R^{A1} está sustituido con cicloalquilo $(CH_2)_2C_3$.

Adecuadamente se forma uno de los siguientes restos:



El experto en la materia preverá fácilmente otras variaciones con diferentes disposiciones y número de átomos de carbono.

Cuando R^{A1} está sustituido con heterociclilo de 5 a 7 miembros, adecuadamente, R^{A1} es fenilo. En esta modalidad, el heterociclilo de 5 a 7 miembros está adecuadamente conectado a R^{A1} a través de un heteroátomo (como N) presente en el heterociclilo de 5 a 7 miembros. Adecuadamente, el heterociclilo de 5 a 7 miembros es pirrolidinilo y el pirrolidinilo está conectado a R^{A1} (p. ej., fenilo) a través del átomo de nitrógeno.

En una modalidad, el heterociclilo de 5 a 7 miembros no está sustituido. En otra modalidad, el heterociclilo de 5 a 7 miembros está sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}.

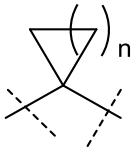
En otra modalidad, R^{A1} está sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, por ejemplo, CF_3, haloalcoxi C_{1-2}, por ejemplo, OCF_3, o uno o más, como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, un átomo de halo (por ejemplo, bromo, cloro y/o fluoro).

Adecuadamente, R^{A1} está sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, por ejemplo, n-butilo. Alternativamente, R^{A1} está sustituido con un grupo OG^1 en donde, adecuadamente, G^1 es alquilo C_{1-6}, por ejemplo, n-butilo. Alternativamente, R^{A1} está sustituido con dos grupos alquilo, por ejemplo, alquilo C_{1-6}, por ejemplo, alquilo C_{1-2}, como dos grupos metilo, que están unidos al mismo átomo de carbono y se unen opcionalmente para formar un cicloalquilo C_{3-7}, como un anillo de ciclopropilo, y R^{A1} está además sustituido con un átomo de halo como bromo. Adecuadamente en estas modalidades, R^{A1} es fenilo–$(CH_2)_{0-1}$–. Más adecuadamente, el anillo de fenilo está sustituido en la posición para.

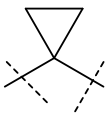
En una modalidad, R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más, como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (por ejemplo, fluoro o cloro), alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2} (p. ej., CF_3), hidroxi, ciano, O(alquilo C_{1-2}) y alquilo $S(O)_2C_{1-2}$. Adecuadamente, R^{A1} está sustituido con alquilo C_1 (es decir, metilo), fluoro o cloro.

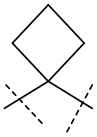
En otra modalidad, R^{A1} está opcionalmente sustituido con dos grupos alquilo, como alquilo C_{1-6}, por ejemplo, alquilo C_{1-2}, en donde los grupos alquilo están unidos al mismo átomo de carbono en R^{A1} y se unen para formar un grupo cicloalquilo C_{3-7}. Adecuadamente, los dos grupos alquilo son grupos alquilo presentes en los sustituyentes R^{A1} alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$ o OG^1 (es decir, grupos G^1 alquilo $C_{1–6}$ o haloalquilo $C_{1–6}$).

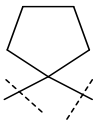
Cuando R^{A1} está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} y dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-7}, se forman grupos con la siguiente estructura:

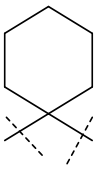


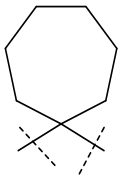
en donde n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 y 5. Adecuadamente n es 3.

Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C_{3-7} es un grupo cicloalquilo C_3:  .

Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C_{3-7} es un grupo cicloalquilo C_4:  .

Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C_{3-7} es un grupo cicloalquilo C_5:  .

Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C_{3-7} es un grupo cicloalquilo C_6:  .

Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C_{3-7} es un grupo cicloalquilo C_7: 

.

Más adecuadamente, el grupo cicloalquilo C_{3-7} es un grupo cicloalquilo C_{3-4}.

En esta modalidad, adecuadamente R^{A1} es fenilo–$(CH_2)_{1-6}$– tal como fenilo–CH_2–. El anillo de fenilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halo, por ejemplo, cloro y/o fluoro, por ejemplo, cloro. Alternativamente, el anillo de fenilo puede estar opcionalmente sustituido con bromo.

Adecuadamente, cuando R^{A1} es fenilo–$(CH_2)_{0-2}$–, por ejemplo fenilo–$(CH_2)_{1-2}$–, el grupo fenilo está sustituido con cloro, por ejemplo, el grupo fenilo está sustituido con cloro en la posición para. El grupo fenilo puede estar adicionalmente sustituido con fluoro. Más adecuadamente, cuando R^{A1} es fenilo-$(CH_2)_{0-2}$, por ejemplo fenilo-CH_2- el grupo fenilo está sustituido con bromo, por ejemplo en la posición para.

Adecuadamente, cuando R^{A1} es fenilo–$(CH_2)_{0-2}$–, por ejemplo fenilo–$(CH_2)_{1-2}$–, el grupo fenilo puede estar sustituido con un anillo de fenilo adicional, que está opcionalmente sustituido con uno o más (como uno) átomos de halo. Adecuadamente, el anillo de fenilo adicional está sustituido con uno o más (como uno) átomos de halo, como uno o más (como uno) átomos de cloro. Alternativamente, el anillo de fenilo adicional no está sustituido.

Adecuadamente, cuando R^{A1} es alquilo $C_{1–10}$, R^{A1} se sustituye opcionalmente por uno o más (como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5, cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ y heterociclilo de 5 a 7 miembros en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}.

Adecuadamente, cuando R^{A1} es alquilo $C_{1–10}$, R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más (tal como uno, dos, tres o cuatro, p. ej. uno) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}; o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más (tal como uno, dos, tres o cuatro, p. ej. uno) átomos de halo.

Adecuadamente, cuando R^{A1} es alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo –$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo –$(CH_2)_{0–6}$–, R^{A1} se sustituye opcionalmente por uno o más (como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5, cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ y heterociclilo de 5 a 7 miembros en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}; en donde el grupo cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo cuyo anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo.

Adecuadamente, cuando R^{A1} es alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$– $C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más (tal como uno, dos, tres o cuatro, p. ej. uno) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}, o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más (tal como uno, dos, tres o cuatro, p. ej. uno) átomos de halo.

En una modalidad, G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo $(CH_2)_{0-1}$ (como fenilo) en donde G^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}.

En una modalidad, G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más (como uno, dos o tres, por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2},

haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi $C_{1-2.}$

En una modalidad, G^1 es alquilo C_{1-6}, por ejemplo, n-butilo. En una segunda modalidad, G^1 es cicloalquilo C_{3-7}, por ejemplo, ciclopropilo. En una tercera modalidad, G^1 es haloalquilo C_{1-6}, tal como CF_3. En una cuarta modalidad, G^1 es fenilo$(CH_2)_{0-1}$ que está opcionalmente sustituido con uno o más (como uno, dos o tres, por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}. En otra modalidad, G^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi $C_{1–2}$. En otra modalidad, G^1 es fenilo CH_2- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi $C_{1–2}$. Adecuadamente, G^1 no está sustituido adicionalmente. Alternativamente, G^1 está sustituido con alcoxi C_{1-2}. Más adecuadamente, G^1 es alquilo $C_{1–6}$, por ejemplo, n-butilo.

En una modalidad, R^{A2} no está sustituido.

En una modalidad, R^{A2} está ausente.

En una modalidad, R^{A2} es alquilo C_{1-6}, tal como alquilo $C_{1-4,}$ por ejemplo, n-butilo.

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi, fluoro o alcoxi C_{1-2}; o R^C y R^D pueden unirse para formar un anillo de cicloalquilo $C_{3-5.}$

En una modalidad, R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro.

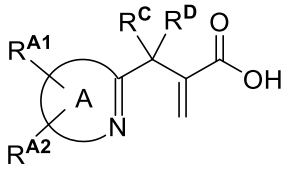
En una modalidad, R^C es H. En una segunda modalidad, R^C es alquilo $C_{1–2}$, por ejemplo, metilo. En una tercera modalidad, R^C es hidroxi. En una cuarta modalidad, R^C es fluoro. En una quinta modalidad, R^C es alcoxi $C_{1–2}$, por ejemplo, OMe.

En una modalidad, R^D es H. En una segunda modalidad, R^D es alquilo $C_{1–2}$, por ejemplo, metilo. En una tercera modalidad, R^D es hidroxi. En una cuarta modalidad, R^D es fluoro. En una quinta modalidad, R^D es alcoxi $C_{1–2}$, por ejemplo, OMe.

En una modalidad, tanto R^C como R^D son H.

En otra modalidad, R^C y R^D pueden unirse para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-5}, tal como un anillo de ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) es:

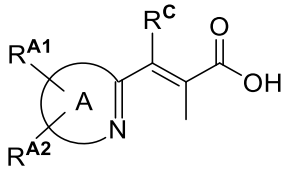


;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este;

en donde A, R^{A1}, R^{A2}, R^{C} y R^{D} son como se definen en otra parte de la presente. El doble enlace carbono-carbono en esta estructura se denomina "*exo*".

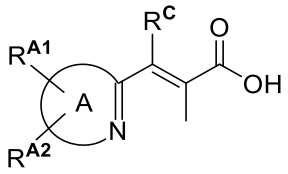
En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es:



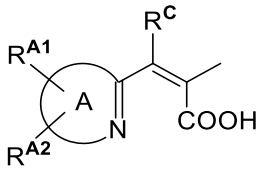
o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este;

en donde A, R^{A1}, R^{A2} y R^{C} son como se definen en otra parte del presente documento. El doble enlace carbono-carbono en esta estructura se denomina "*endo*".

En la modalidad *endo*, el doble enlace puede ser *cis* o *trans* de modo que se cubran los dos restos siguientes:

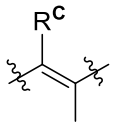


trans ;

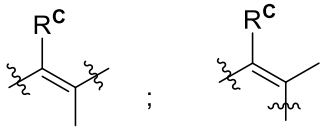


cis .

De manera similar, como se usa en este documento, la siguiente estructura:



abarca los isómeros *cis* y *trans*:



trans ; *cis* .

Adecuadamente, el doble enlace *endo* en el compuesto de la Fórmula (I) es *trans*.

Por lo general, por ejemplo, como se muestra en la sección de Ejemplos biológicos, los compuestos de la Fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *exo* son más potentes (por ejemplo, tienen una menor IC_{50}, una menor

EC_{50} y/o una $E_{máx}$ más alta en el ensayos descritos en el presente documento) que los compuestos equivalentes de la Fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *endo*.

Los compuestos de la Fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *endo* pueden obtenerse generalmente por isomerización a partir de compuestos de la Fórmula (I) en donde el doble enlace carbono-carbono es *exo* y dicha isomerización puede producirse en ensayos *in* vitro o *in vivo* después de la administración del compuesto *exo*. En algunos casos, la isomerización en ensayos *in vitro*, tales como ensayos de estabilidad de hepatocitos *in vitro*, o *in vivo* después de la administración del compuesto *exo*, puede ser parcial y, por lo tanto, conducir a una mezcla resultante del compuesto *endo* y *exo*. En algunos casos, la mezcla de isómeros *endo* y *exo* puede contribuir a la actividad observada en un ensayo particular. Adecuadamente, los compuestos de la Fórmula (I), tales como aquellos en los que el doble enlace carbono-carbono es *exo*, son estables a la isomerización.

La cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} tomados juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6-14 tal como 6-12, adecuadamente, 7-12 u 8-12, por ejemplo, 6-10, 7-10 u 8-10.

En una modalidad, R^{A2} está ausente y la cantidad total de átomos de carbono en el grupo R^{A1} incluyendo cualquier sustituyente opcional es 7-12 o 8-12, o 6-10, 7-10 o 8-10.

Cuando 

representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo. En una modalidad, cuando 

representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con halo o fenilo sustituido con alquilo C_{1-10}. En una modalidad, cuando 

representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo o fenilo sustituido.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(terc-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4”-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido (R)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-etilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido (S)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octiltiazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

acido 2-((3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(dispiro[3,1,3^{6},1^{4}]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

acido 2-((3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrílico;

sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrílico;

Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((5-octilpiridin-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octilpirimidin-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octilpirazin-2-il)metil)acrílico;

acido 2-((6-octilpiridazin-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-ciclopropoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((3-(1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4,5-dibutiloxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2,2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2,2-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3,5-dicloro-4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-bromo-3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-bromo-3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-metilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-ciclopentiloxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido (R)-2-((3-(4-(sec-butoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido (S)-2-((3-(4-(sec-butoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((3-cloro-4-metilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-clorofenil)fluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-bromo-3-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(difluoro(4-((trifluorometil)tio)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico;

ácido 3-metil-2-metileno-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico;

ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(3-metoxipropoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxi-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxi-3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-cloro-4-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-cloro-3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-cloro-4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido (E)-2-metil-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico;

ácido (E)-3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilacrílico;

ácido (E)-3-(3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilacrílico;

ácido (E)-2-metil-3-(3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico;

ácido (E)-2-metil-3-(3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico;

sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico;

ácido 2-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico;

ácido 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((3-(1-(4-bromo-3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, se proporciona la sal de trometamina de un compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad particular, se proporciona la sal de trometamina del Ejemplo 1.

La sal de trometamina del Ejemplo 1 puede existir como un sólido cristalino. La sal de trometamina se preparó como se describe en los Ejemplos y los datos de caracterización se muestran en las Figuras 1-3.

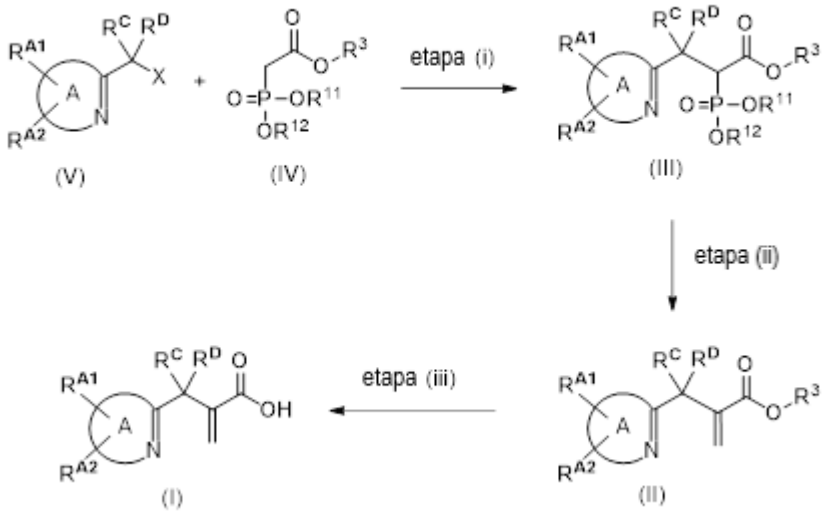
Por lo tanto, en una modalidad, se proporciona una sal de trometamina del Ejemplo 1 en forma cristalina y, en particular, en forma cristalina que tenga un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce) picos seleccionados de picos en 12,9, 13,5, 17,0, 18,0, 19,9, 20,1, 20,6, 21,0, 23,0, 23,4, 23,6 o 29,3 (± 0,2 grados, valores 2-theta). Picos particularmente característicos de la forma cristalina de la sal de trometamina del Ejemplo 1 se seleccionan de picos a 12,9, 17,0, 19,9, 20,1, 23,0 y 23,4 (± 0,2 grados, valores 2-theta) y, por lo tanto, adecuadamente al menos uno (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis) picos seleccionados de picos en 12,9, 17,0, 19,9, 20,1, 23,0 y 23,4 (± 0,2 grados, valores 2-theta) están presentes.

La forma cristalina de la sal de trometamina del Ejemplo 1 se encontró que tenía buena estabilidad física como se muestra por análisis TGA y DSC.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos generales descritos en este documento. En particular, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe en los Ejemplos, véanse por ejemplo los Procedimientos Generales A y B, o por métodos análogos a estos, o por otros métodos conocidos por los expertos.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse usando las rutas establecidas en los siguientes esquemas.

Esquema 1: Síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I)



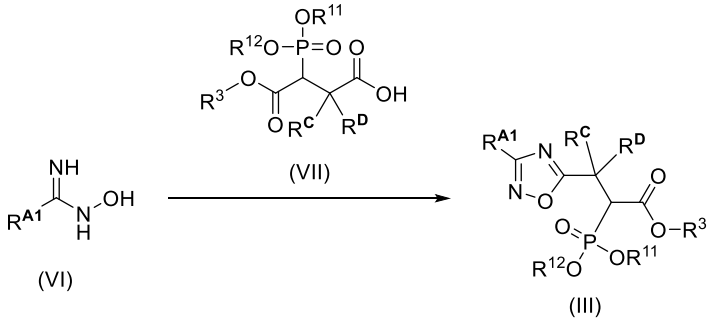
A, R^{A1}, R^{A2}, R^{C} y R^{D} se definen en otra parte de la presente.

Etapa (i): los compuestos de la Fórmula (V) - donde X representa un grupo saliente, como cloro, bromo, yodo, alcanosulfonato, por ejemplo, metanosulfonato, o arenosulfonato, por ejemplo, para-toluenosulfonato o bencenosulfonato - se hacen reaccionar con un trialquilfosfonoacetato de la Fórmula (IV) - en donde R^{11}, R^{12} y R^{3} representan independientemente alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con halo, para proporcionar compuestos de la Fórmula (III).

Etapa (ii): los compuestos de la Fórmula (III) experimentan una reacción de condensación con formaldehído o un formaldehído equivalente de este, por ejemplo, paraformaldehído, para dar ésteres α,β-insaturados de la Fórmula (II).

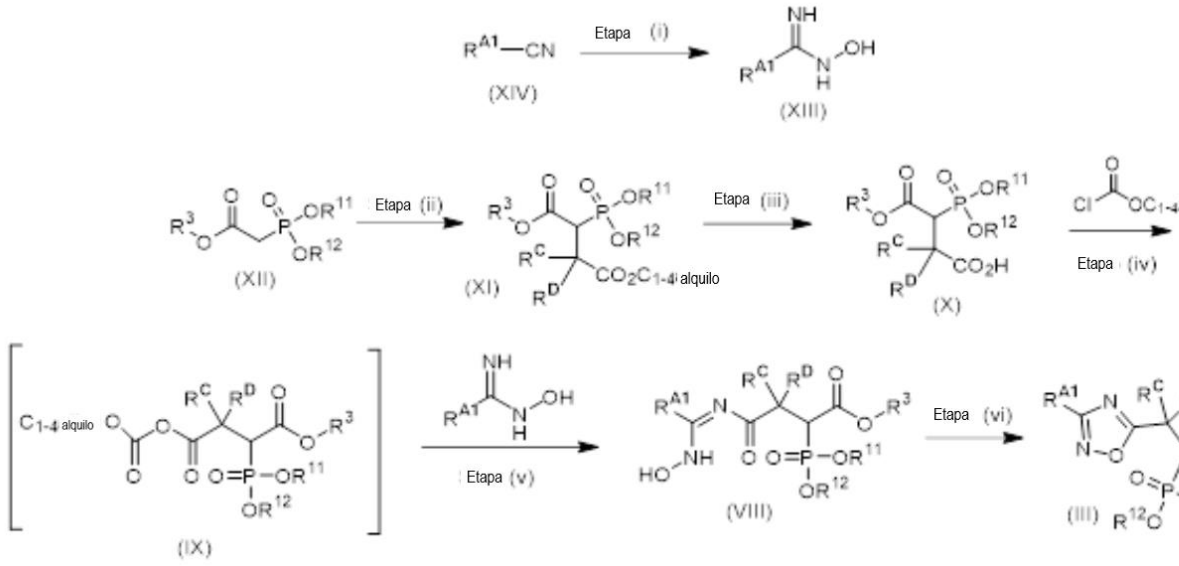
Etapa (iii): los compuestos de la Fórmula (II) se hidrolizan en condiciones de hidrólisis ácidas o básicas estándar, por ejemplo, TFA en DCM cuando R^3 es *terc*-butilo, para dar el compuesto de la Fórmula (I).

Esquema 2: Síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (III)



R^{11}, R^{12} y R^3 se definen en el Esquema 1 anterior, R^{A1}, R^C y R^D se definen en otra parte del presente documento, y R^{A2} está ausente. Los compuestos de la Fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar amidoxima (VI) con ácido (VII) en presencia de un agente de acoplamiento como HATU y una base como DIPEA. Se puede acceder a los compuestos de la Fórmula (I) a partir de los compuestos de la Fórmula (III) como se describe en el Esquema 1.

Esquema 3: Síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (III)



R^{11}, R^{12} y R^3 se definen en el Esquema 1 anterior, R^{A1}, R^C y R^D se definen en otra parte del presente documento, y R^{A2} está ausente. Ciertos compuestos de la

Fórmula (III) se pueden preparar en 6 etapas a partir de fosfonoacetatos de la Fórmula (XII) y nitrilos de la Fórmula (XIV) disponibles comercialmente.

Etapa (i): se puede acceder a las amidoximas de la Fórmula (XIII) haciendo reaccionar nitrilo (XIV) con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base como $NaHCO_3$ en un disolvente como isopropanol.

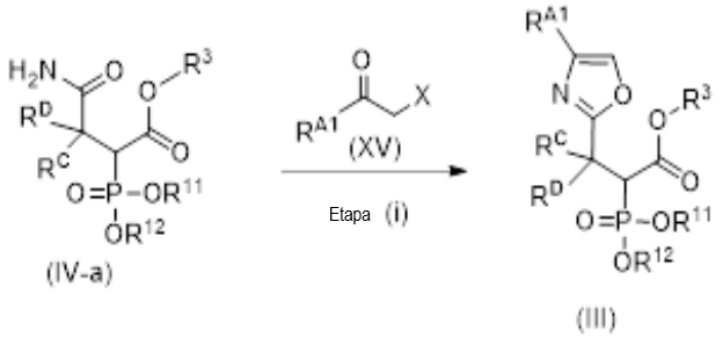
Etapa (ii): se puede acceder a los compuestos de la Fórmula (XI) haciendo reaccionar el fosfonato (XII) con un éster apropiado que posea un grupo saliente en condiciones básicas, como en presencia de NaH en tetrahidrofurano.

Etapa (iii): se puede acceder a los ácidos carboxílicos de la Fórmula (X) por hidrólisis del éster en compuestos de la Fórmula (XI), tal como en condiciones básicas, por ejemplo solución de 1 M de hidróxido de sodio acuoso en tetrahidrofurano.

Etapa (iv) y (v): se puede acceder a los compuestos de la Fórmula (VIII) haciendo reaccionar los compuestos de la Fórmula (X) con un cloroformiato en presencia de una base, como 4-metilmorfolina, para formar intermedios de la Fórmula (IX), seguido de la adición de la amidoxima de la Fórmula (XIII) a compuestos de la Fórmula (IX) en condiciones básicas, como en presencia de trietilamina, para dar compuestos de la Fórmula (VIII).

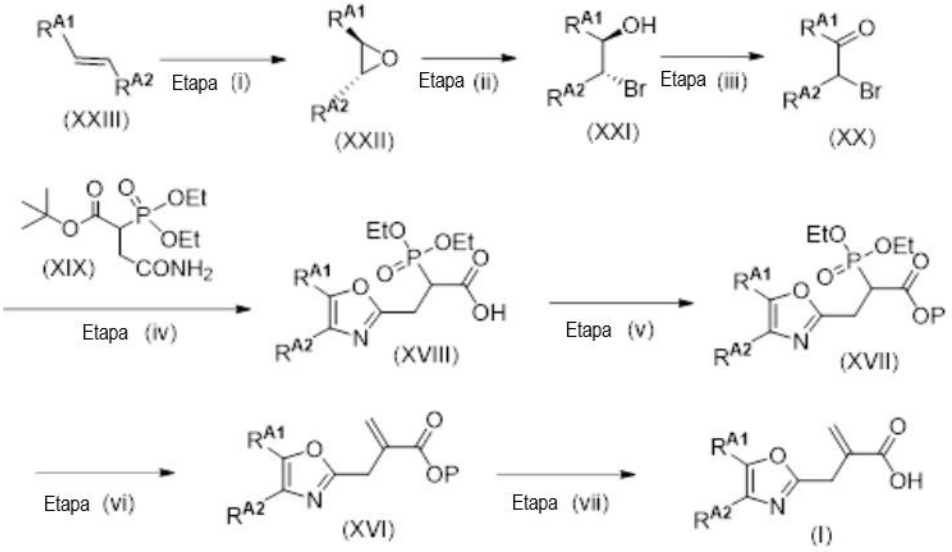
Etapa (vi): se puede acceder a los compuestos de la Fórmula (III) exponiendo los compuestos de la Fórmula (VIII) a condiciones básicas, tales como Cs_2CO_3 i en presencia de tetrahidrofurano, para dar compuestos de la Fórmula (III).

Esquema 4: Síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (III)



Se puede acceder a los compuestos de la Fórmula (III) en una sola etapa haciendo reaccionar juntos compuestos de la Fórmula (IV-a) y compuestos de la Fórmula (XV) en presencia de un agente activador tal como trifluorometanosulfonato de plata o tetrafluoroborato de plata, en donde R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11}, R^{12} y X son como se definen en otra parte del presente documento.

Esquema 5: Síntesis de determinado compuestos de la Fórmula (I)



R^{A1} y R^{A2} son como se definen en otra parte del presente documento y P es un grupo protector de ácido carboxílico tal como *para*-metoxibencilo o *terc*-butilo. Esta síntesis tiene una utilidad particular para los compuestos de la Fórmula (I) en los que R^{A2} no está ausente.

Etapa (i): la oxidación del doble enlace en compuestos comercialmente disponibles de la Fórmula (XXIII) en condiciones conocidas por el experto en la materia (tales como mCPBA en DCM a temperaturas reducidas) proporciona epóxidos de la Fórmula (XXII).

Etapa (ii): los epóxidos de la Fórmula (XXII) experimentan la apertura del anillo nucleofílico, por ejemplo, usando HBr en THF, para dar halo-alcoholes de la Fórmula (XXI).

Etapa (iii): la oxidación del alcohol en los compuestos de la Fórmula (XXI) en condiciones conocidas por el experto en la materia (como DMP en DCM) proporciona cetonas de la Fórmula (XX).

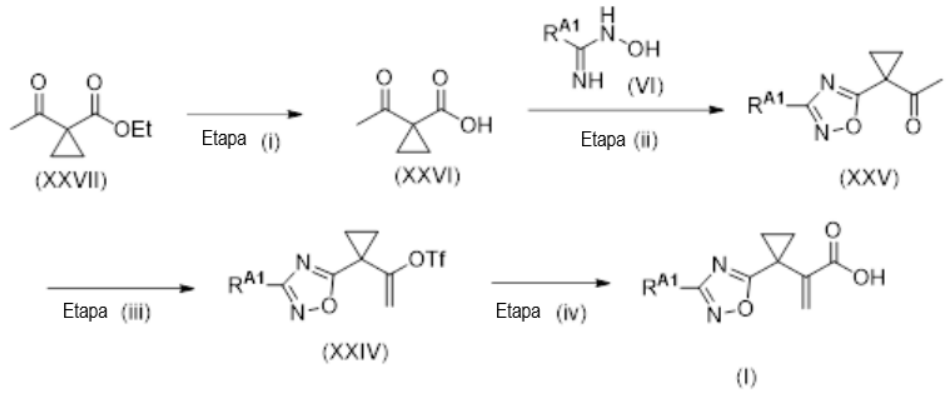
Etapa (iv): la reacción de cetonas de la Fórmula (XX) con amidas de la Fórmula (XIX), seguida de hidrólisis *in situ*, proporciona ácidos de la Fórmula (XVIII). Tras el calentamiento, el éster *terc*-butílico se hidroliza y es necesaria la etapa (v). Si la etapa (iv) se lleva a cabo a temperatura ambiente, el éster de *terc*-butilo permanece intacto, la etapa (v) no es necesario y P es *terc*-butilo.

Etapa (v): la protección de los ácidos de la Fórmula (XVIII) usando un grupo protector de ácido carboxílico estándar (por ejemplo, *parametoxibencilo*) da compuestos de la Fórmula (XVII).

Etapa (vi): la olefinación con eliminación de fosfato de dietilo, usando las condiciones descritas en otra parte del presente documento, proporciona compuestos de la Fórmula (XVI).

Etapa (vii): la eliminación del grupo protector P en condiciones conocidas por los expertos proporciona compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 6: Síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I)



R^{A1} es como se define en otra parte de la presente. Esta síntesis tiene una utilidad particular cuando R^{C} y R^{D} se unen para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-5}, o cuando R^{C} y R^{D} son diferentes a H.

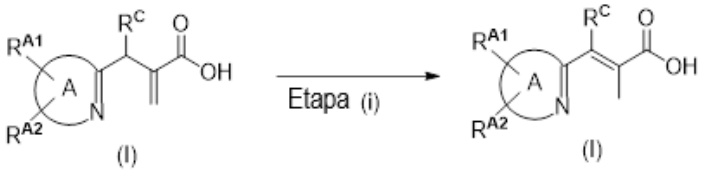
Etapa (i): la hidrólisis del éster (XXVII) en, por ejemplo, condiciones alcalinas tales como NaOH acuoso proporciona ácidos de la Fórmula (XXVI).

Etapa (ii): el acoplamiento de ácido (XXVI) con compuestos de la Fórmula (VI) proporciona compuestos de la Fórmula (XXV).

Etapa (iii): la triflación de la cetona en los compuestos de la Fórmula (XXV) en condiciones estándar (como una base fuerte, por ejemplo, LDA, y un agente triflatante, por ejemplo, Tf_2NPh) proporciona triflatos de vinilo de la Fórmula (XXIV).

Etapa (iv): Los triflatos de vinilo de la Fórmula (XXIV) se pueden convertir en ácidos carboxílicos insaturados de la Fórmula (I) en condiciones de carbonilación catalizada por metales tales como un catalizador de fosfina de paladio en presencia de CO, seguido de hidrólisis (tal como hidrólisis básica, p. ej. K_2CO_3 acuoso, seguido de acidificación) para dar los compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 7: Síntesis de ciertos compuestos de la Fórmula (I)

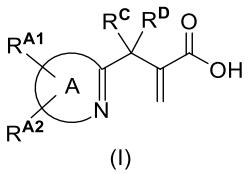


en donde, R^{A1}, R^{A2}, A y R^{C} se definen en otra parte de la presente.

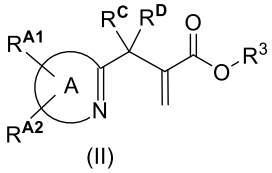
Etapa (i): ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden obtenerse por isomerización de compuestos de la Fórmula (I) en condiciones básicas, por ejemplo utilizando una base orgánica como la dietilamina. El experto en la materia conoce otras bases orgánicas adecuadas para la reacción.

Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar grupos protectores en todo el esquema sintético descrito anteriormente para obtener derivados protegidos de cualquiera de los compuestos o fórmulas genéricas anteriores. Los grupos protectores y los medios para su eliminación se describen en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc; 4.ª Ed. Rev., 2006, ISBN-10: 0471697540. Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen ter-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), bencilo (Bn) y para-metoxibencilo (PMB). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen acetilo (Ac), metoximetilo (MOM), para-metoxibencilo (PMB), bencilo, ter-butilo, metilo, etilo, tetrahidropiranilo (THP) y éteres y ésteres de sililo (tales como éteres y ésteres de trimetilsililo (TMS), ter-butildimetilsililo (TBDMS), tri-isopropilsililoximetilo (TOM) y triisopropilsililo (TIPS)).

Por lo tanto, en una modalidad se proporciona un proceso para preparar el compuesto de la Fórmula (I):



o una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este que comprende hidrolizar el resto éster en un compuesto de la Fórmula (II):

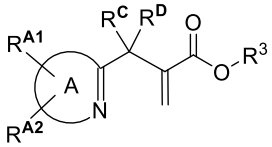


(II)

o una sal de este,

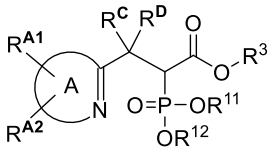
en donde  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D} y R^{3} se definen en otra parte de la presente.

En una modalidad, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

o una sal de este que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (III):



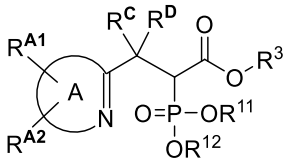
(III)

o una sal de este;

con formaldehído o un equivalente de este,

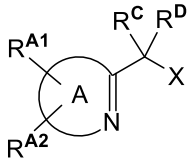
en donde  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} y R^{12} se definen en otra parte de la presente.

En una modalidad, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

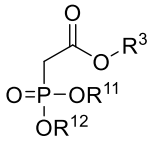
o una sal de este que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (V):



(V)

o una sal de este;

con un compuesto de la Fórmula (IV):

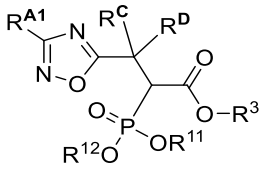


(IV)

o una sal de este;

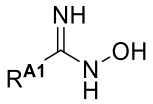
en donde  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11}, R^{12} y X se definen en otra parte de la presente.

En una modalidad, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

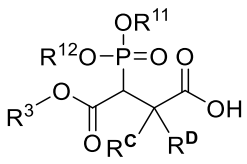
o una sal de este que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI):



(VI)

o una sal de este;

con un compuesto de la Fórmula (VII):

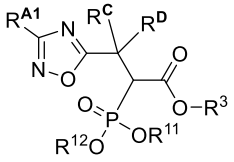


(VII)

o una sal de este;

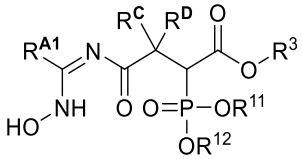
en donde R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} y R^{12} se definen en otra parte de la presente.

En una modalidad, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

o una sal de este que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VIII):



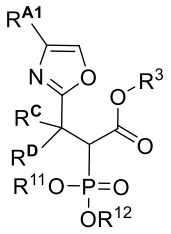
(VIII)

o sal de este,

con una base como Cs_2CO_3;

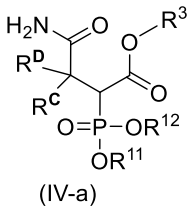
en donde R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} y R^{12} se definen en otra parte de la presente.

En una modalidad, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (III):



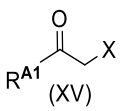
(III)

o una sal de este que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV-a):



(IV-a)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (XV):

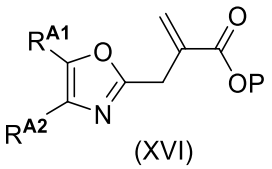


(XV)

o una sal de este;

en donde X, R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} y R^{12} se definen en otra parte de la presente.

En una modalidad se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende desproteger un compuesto de la Fórmula (XVI):

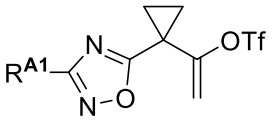


(XVI) ;

o una sal de este;

en donde R^{A1} y R^{A2} se definen en otra parte del presente documento y P es un grupo protector de ácido carboxílico tal como *para*-metoxibencilo.

En una modalidad se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXIV):



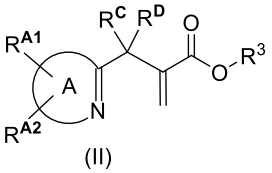
(XXIV) ;

o una sal de este;

con monóxido de carbono en presencia de un catalizador metálico, tal como un catalizador de paladio, seguido de hidrólisis (tal como hidrólisis básica, por ejemplo, K_2CO_3 acuoso, seguida de acidificación) para dar los compuestos de la Fórmula (I);

en donde R^{A1} se define en otra parte de la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II):

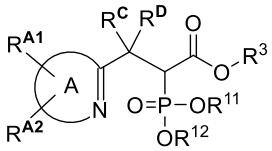


(II)

o sal de este, en donde 

, R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D} y R^{3} se definen en otra parte de la presente.

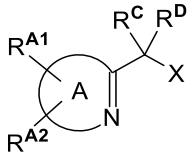
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

o sal de este, en donde  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D}, R^{11}, R^{12} y R^{3} se definen en otra parte de la presente.

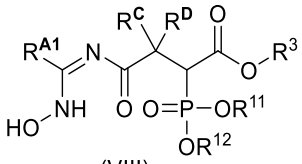
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (V):



(V)

o sal de este, en donde  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C}, R^{D} y X se definen en otra parte de la presente.

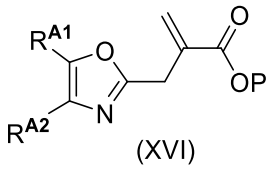
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII):



(VIII)

o una sal de este, en donde R^{A1}, R^{C}, R^{D}, R^{3}, R^{11} y R^{12} son como se definen en otra parte de la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (XVI):

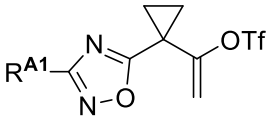


(XVI) ;

o una sal de este;

en donde R^{A1} y R^{A2} se definen en otra parte del presente documento y P es un grupo protector de ácido carboxílico tal como *para*-metoxibencilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (XXIV):



(XXIV) ;

o una sal de este;

en donde R^{A1} se define en otra parte de la presente.

Ciertos compuestos nuevos pueden usarse en la síntesis de compuestos de la Fórmula (I). Por lo tanto, en una modalidad, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5-(clorometil)-3-octil-1,2,4-oxadiazol;

5-(clorometil)-3-heptil-1,2,4-oxadiazol;

5-(clorometil)-3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(clorometil)-3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol;

5-(clorometil)-3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol; y

9,9,9-trifluorononanonitrilo;

o una sal, tal como una sal y/o solvato aceptable farmacéuticamente aceptable allí.

En una modalidad, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los intermedios 13 a 85;

o una sal, tal como una sal y/o solvato aceptable farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los intermedios 86 a 151;

o una sal, tal como una sal y/o solvato aceptable farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los intermedios 152 a 223;

o una sal, tal como una sal y/o solvato aceptable farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el peso molecular del compuesto de la Fórmula (I) es de 150 Da a 500 Da, especialmente de 200 Da a 350 Da.

Se apreciará que para el uso en tratamiento, las sales de los compuestos de la Fórmula (I) deberían ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuadas resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de

adición básicas tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, zinc, magnesio y otras sales metálicas. También se pueden formar sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con bases orgánicas, por ejemplo con amoníaco, meglumina, trometamina, piperazina, arginina, colina, dietilamina, benzatina o lisina. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de ácido trifluoroacético. Adecuadamente, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de trometamina. Por tanto, en una modalidad se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. De manera alternativa, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en forma de ácido libre. Cuando el compuesto contiene un grupo básico además del ácido libre, puede ser zwitteriónicos.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si es en forma cristalina, se pueden solvatar opcionalmente, por ejemplo, como hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos), así como compuestos que contienen cantidades variables de solvente (por ejemplo, agua). Adecuadamente, el compuesto de la Fórmula (I) no es un solvato.

Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de la Fórmula (I), incluidas todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y sus mezclas (p. ej., mezclas racémicas). En la medida en que se describe en el presente documento, por ejemplo, en la reivindicación 1, ciertos isómeros estructurales específicos se proporcionan como parte de la invención. En particular, la invención se extiende a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula (I). Cuando están presentes centros quirales adicionales en compuestos de la Fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles diastereoisómeros, que incluyen mezclas de estos. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse entre sí a través de métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse a través de métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

La presente invención también incluye todas las formas isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente, ya sea en una forma (i) en donde todos los átomos de un número atómico dado tienen un número de masa (o mezcla de números de masa) que predomina en la naturaleza (denominado en la presente la "forma isotópica natural") o (ii) en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número de masa diferente del número de masa de átomos que predomina en la naturaleza (referido en la presente una

"forma isotópica variante no natural"). Se entiende que un átomo puede existir naturalmente como una mezcla de números de masa. La expresión "forma isotópica variante no natural" también incluye modalidades en las que la proporción de un átomo de número atómico dado que tiene un número de masa que se encuentra con menos frecuencia en la naturaleza (denominado en la presente un "isótopo poco común") se ha incrementado en relación con el que es de origen natural, por ejemplo, al nivel de >20 %, >50 %, >75 %, >90 %, >95 % o >99 % en número de átomos de ese número atómico (la última modalidad se denomina "forma variante isotópicamente enriquecida"). El término "forma isotópica variante no natural" también incluye modalidades en las que la proporción de un isótopo poco común se ha reducido en relación con el de origen natural. Las formas isotópicas pueden incluir formas radiactivas (es decir, incorporan radioisótopos) y formas no radiactivas. Las formas radiactivas serán típicamente formas variantes isotópicamente enriquecidas.

Por tanto, una forma isotópica variante no natural de un compuesto puede contener uno o más isótopos artificiales o poco comunes, tales como deuterio (^{2}H o D), carbono-11 (^{11}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), fósforo-32 (^{32}P), azufre-35 (^{35}S), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), fluoro-18 (^{18}F), yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I) en uno o más átomos o puede contener una mayor proporción de dichos isótopos en comparación con la proporción que predomina en la naturaleza en uno o más átomos.

Las formas isotópicas variantes no naturales que comprenden radioisótopos pueden usarse, por ejemplo, para estudios de distribución de tejido en fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para esta finalidad debido a su facilidad de incorporación y medio simple de detección. Las formas isotópicas variantes no naturales que incorporan deuterio, es decir, ^{2}H o D, pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que surgen como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosis y, por lo tanto, pueden preferirse en algunos casos. Además, pueden prepararse formas isotópicas variantes no naturales que incorporen isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, y serían útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) se proporcionan en forma isotópica natural. En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) se proporcionan en una forma isotópica variante no natural. En una modalidad específica, la forma

isotópica variante no natural es una forma en la que se incorpora deuterio (es decir, ^{2}H o D) donde se especifica hidrógeno en la estructura química en uno o más átomos de un compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad, los átomos de los compuestos de la Fórmula (I) están en una forma isotópica que no es radiactiva. En una modalidad, uno o más átomos de los compuestos de la Fórmula (I) están en una forma isotópica que es radiactiva. Los isótopos radiactivos adecuados son isótopos estables. Adecuadamente, la forma isotópica variante no natural es una forma farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) mediante el cual existe un solo átomo del compuesto en una forma isotópica variante no natural. En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) mediante el cual existen dos o más átomos en una forma isotópica variante no natural.

Las formas variantes isotópicas no naturales se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos descritos en la presente, por ejemplo, procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos para preparar formas isotópicas naturales. Por lo tanto, las formas variantes isotópicas no naturales podrían prepararse mediante el uso de reactivos isotópicamente variantes (o etiquetados) apropiados en lugar de los reactivos normales empleados en los Ejemplos. Dado que los compuestos de la Fórmula (I) están destinados usarse en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60 % puro, más adecuadamente al menos 75 % puro y preferentemente al menos 85 %, especialmente al menos 98 % puro (el % se expresa en una relación peso-peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

Indicaciones terapéuticas

Los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en tratamientos, particularmente para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. Como se muestra en el Ejemplo biológico 1 a continuación, el compuesto de la Fórmula (I) del Ejemplo 1 redujo la liberación de citoquinas más eficazmente que el itaconato de 4-octilo y el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, como lo demuestran los valores IC_{50} más bajos. Este compuesto también activó NRF2 de manera más potente y con mayor eficacia que el itaconato de 4-octilo y el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, al mismo tiempo que demostró una

estabilidad mejorada en hepatocitos crioconservados de ratón y humanos. Otros compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) redujeron la liberación de citoquinas de manera más efectiva que el itaconato de 4-octilo y el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, como lo demuestran los valores de IC_{50} más bajos, y/o NRF2 activado más potente y tuvieron mayor eficacia que el 4-itaconato de octilo y ácido 2-(2-clorobencil)acrílico al mismo tiempo que demostraron una estabilidad mejorada en hepatocitos crioconservados de ratón y humanos. Las citocinas son importantes mediadores de la inflamación y enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, como lo demuestra el beneficio terapéutico proporcionado por los anticuerpos dirigidos a ellas.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente, para el uso como medicamento. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente. Tal composición farmacéutica contiene el compuesto de la Fórmula (I) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente, para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente.

Para todos los aspectos de la invención, adecuadamente el compuesto se administra a un sujeto que lo necesite, en donde el sujeto es adecuadamente un sujeto humano.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente, para el uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con

una respuesta inmunitaria indeseable. En una modalidad de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una modalidad de la invención se proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de aquel como se define en la presente, para el uso en la prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una modalidad de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una modalidad de la invención se proporciona un método para prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria. En una modalidad de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria. En una modalidad de la invención se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de aquel como se define en la presente, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una modalidad de la invención se proporciona el uso de un

compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de aquel como se define en la presente, en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una modalidad de la invención se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de aquel como se define en la presente.

Una respuesta inmunitaria indeseable será típicamente una respuesta inmunitaria que da lugar a una patología, es decir, es una respuesta o reacción inmunitaria patológica.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria o la enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable es una enfermedad autoinmunitaria.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria o enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable es, o está asociada con, una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: psoriasis (incluidas las variantes de placa crónica, eritrodérmica, pustulosa, guttata, inversa y ungueal), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, que incluye bronquitis crónica y enfisema), insuficiencia cardíaca (incluida la insuficiencia ventricular izquierda), infarto de miocardio, angina de pecho, otros trastornos relacionados con la aterosclerosis y/o aterotrombosis (que incluye enfermedad vascular periférica e ictus isquémico), una enfermedad mitocondrial y neurodegenerativa (tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa o encefalomiopatía mitocondrial), retinopatía paraneoplásica autoinmunitaria, rechazo de trasplantes (incluidas formas mediadas por anticuerpos y linfocitos T), esclerosis múltiple, mielitis, lesión por isquemia-reperfusión (por ejemplo, cirugía electiva, tal como la derivación cardiopulmonar para injerto de derivación de la arteria coronaria u otra cirugía cardíaca, después de una intervención coronaria percutánea, después del tratamiento de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST o ictus isquémico, trasplante de órganos o síndrome compartimental agudo), daño genómico inducido por AGE, una enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), colangitis esclerosante primaria (PSC), síndrome de superposición de hepatitis autoinmunitaria por PSC, enfermedad del hígado graso no alcohólico (esteatohepatitis no alcohólica), reumática, granuloma anular, lupus eritematoso cutáneo (CLE), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis lúpica, lupus inducido por fármacos, miocarditis o miopericarditis autoinmunitaria,

síndrome de Dressler, miocarditis de células gigantes, síndrome pospericardiotomía, síndromes de hipersensibilidad inducidos por fármacos (incluida miocarditis por hipersensibilidad), eccema, sarcoidosis, eritema nudoso, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, trastornos asociados a anticuerpos de MOG (glucoproteína oligodendrocítica de mielina) (incluido MOG-EM), neuritis óptica, CLIPPERS (inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a los esteroides), esclerosis mielinoclástica difusa, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante otras espondiloartritis (incluida espondiloartritis periférica, que se asocia con psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o formas de aparición juvenil), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, penfigoide (incluido penfigoide bulloso, penfigoide de la membrana mucosa, penfigoide cicatricial, herpes gestacional o penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial ocular), enfermedad IgA lineal, enfermedad de Behçet, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo I, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre y su subtipos que incluye polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, AIDP, neuropatía axonal motora aguda (AMAN), neuropatía axonal sensorial y motora aguda (AMSAN), variante faríngea-cervical-braquial, variante Miller-Fisher y encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff), neuropatía inflamatoria progresiva, enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, miositis por cuerpos de inclusión, miopatía necrotizante, enfermedad de Kawasaki, nefropatía IgA, púrpura de Henoch-Schonlein, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), síndrome de Evans, cistitis intersticial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad del tejido conectivo indiferenciado, miastenia gravis (incluidas las variantes seronegativas y positivas para anticuerpos MuSK), narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, artritis psoriásica, polimiositis, colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria), artritis reumatoide, reumatismo palindrómico, esquizofrenia, síndromes de (meningo-)encefalitis autoinmunitaria, esclerodermia, síndrome de Sjogren, síndrome de la persona rígida, polimilagia reumática, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis con poliangeitis (GPA; antes conocida como granulomatosis de Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA; antes conocida como síndrome de Churg-Strauss), poliarteritis/poliangeítis microscópica, vasculitis urticarial

hipocomplementémica, vasculitis por hipersensibilidad, crioglobulinemia, tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), vasculitis, vasculitis leucocitoclástica, vitiligo, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, esclerosis balo concéntrica o enfermedad de Marburg, neumonía organizada criptogénica (antes conocida como bronquiolitis obliterante neumonía organizada), enfermedad de Canavan, síndrome vasculítico del sistema nervioso central, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, infancia ataxia con hipomielinización del sistema nervioso central, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), retinopatía diabética, leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe), enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) (incluidas las formas aguda y crónica, así como GVHD intestinal), infección o complicación de hepatitis C (HCV), infección o complicación viral por herpes simple, infección o complicación por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), liquen plano, amiotrofia monomélica, fibrosis quística, hipertensión arterial pulmonar (PAH, incluida PAH idiopática), sarcoidosis pulmonar, pulmón idiopático fibrosis, asma pediátrica, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis seca, ojo seco, xeroftalmia, glaucoma, edema macular, edema macular diabético, oclusión de vena retinal central (CRVO), degeneración macular (incluida la degeneración macular seca y/o húmeda relacionada con la edad, AMD), inflamación de cataratas posoperatoria, uveítis (incluida uveítis posterior, anterior, intermedia y panuveítis), iridociclitis, escleritis, injerto de córnea y rechazo de trasplante de células del limbo, enteropatía sensible al glúten (enfermedad celíaca), dermatitis herpetiforme, esofagitis eosinofílica, acalasia, disautonomía autoinmunitaria, encefalomielitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, aortitis y periaortitis, retinopatía autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, (idiopática) enfermedad de Castleman, síndrome de Cogan, enfermedad del sistema idiopático por IgG4 incluida, artritis idiopática juvenil artritis idiopática juvenil (enfermedad de Still), enfermedad de Still del adulto, conjuntivitis leñosa, úlcera de Mooren, pitiriasis liquenoide y varioliformis acuta (PLEVA, también conocida como enfermedad de Mucha-Habermann), neuropatía motora multifocal (MMN), síndrome neuropsiquiátrico de aparición aguda pediátrica (PANS) (incluidos los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (PANDAS)), síndromes paraneoplásicos (incluida la degeneración paraneoplásica del cerebelo, síndrome miasesténico de Lambert-Eaton, encefalitis límbica, encefalitis del tronco

encefálico, síndrome de encefalitis del receptor de mioclonía opsoclonus, encefalitis anti-receptor de nMDA, autoinmunidad multiorgánica asociada al timoma), encefalomielitis perivenosa, distrofia simpática refleja, policondritis recidivante, autoinmunidad testicular y espermática, síndrome de Susac, síndrome de Tolosa-Hunt, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome antisintetasa, enteropatía autoinmune, enteropatía por autoinmunidad disregulación, enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX), colitis microscópica, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS), síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria con candidiasis y distrofia ectodérmica (APEX), gota, pseudogota, amiloide (que incluye AA o amiloidosis secundaria), fascitis eosinofílica (síndrome de Shulman) hipersensibilidad a la progesterona (incluida dermatitis por progesterona), fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS), síndrome de PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné quístico severo), deficienciadel antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-36 (DITRA), síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) (incluido el síndrome autoinflamatorio familiar por frío [FCAS], síndrome de Muckle-Wells, multisistema de aparición neonatal enfermedad inflamatoria [NOMID]), trastornos autoinflamatorios asociados a NLRP12 (NLRP12AD), estomatitis aftosa por fiebre periódica (PFAPA), dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE), síndrome de Majeed, síndrome de Blau (también conocido como granulomatosis sistémica juvenil), síndrome de activación de macrófagos, osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO), síndrome autoinflamatorio familiar por frío, adenosina desaminasa 2 mutante e interferonopatías monogénicas (incluido el síndrome de Aicardi-Goutières, vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral, espondiloencondrodisplasia, Vasculopatía asociada con STING [estimulador de genes de interferón] con inicio en la infancia, síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma, lupus de sabañones familiar, discromatosis simétrica hereditaria), síndrome de Schnitzler; cilindromatosis familiar, linfocitosis congénita de linfocitos B, síndrome autoinflamatorio relacionado con OTULIN, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (incluida la inflamación asociada a la obesidad), trastornos ateroscleróticos (por ejemplo, infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca isquémica, nefropatía isquémica, ictus isquémico, enfermedad vascular periférica, aneurisma aórtico), trastornos inflamatorios renales (por ejemplo, nefropatía diabética, nefropatía

membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis semilunar, lesión renal aguda, trasplante renal).

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria o enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable es, o está asociada con, una enfermedad seleccionada de las siguientes enfermedades autoinflamatorias: fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS), síndrome PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné quístico severo), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-36 (DITRA), síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) (incluidos el síndrome autoinflamatorio familiar por frío [FCAS], síndrome de Muckle-Wells y enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal [NOMID]), trastornos autoinflamatorios asociados a NLRP12 (NLRP12AD), estomatitis aftosa por fiebre periódica (PFAPA), dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE), síndrome de Majeed, síndrome de Blau (también conocido como granulomatosis sistémica juvenil), síndrome de activación de macrófagos, osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO), síndrome autoinflamatorio familiar por frío, adenosina desaminasa 2 mutante e interferonopatías monogénicas (que incluye el síndrome de Aicardi-Goutières, vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral, espondiloencondrodisplasia, vasculopatía asociada con STING [estimulador de genes de interferón] con inicio en la infancia, síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma, lupus de sabañones familiar, discromatosis simétrica hereditaria) y síndrome de Schnitzler.

En una modalidad, la enfermedad inflamatoria o la enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable es, o está asociada con, una enfermedad seleccionada de las siguientes enfermedades mediadas por un exceso de NF-κB o ganancia de función en la vía de transducción de señal de NF-κB o en las que existe es una contribución importante a la patogenia anormal de estas (incluida la señalización no canónica de NF-κB): cilindromatosis familiar, linfocitosis congénita de linfocitos B, síndrome autoinflamatorio relacionado con OTULIN, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (incluido el síndrome de inflamación asociado a la obesidad), trastornos ateroscleróticos (por ejemplo, infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca isquémica, nefropatía isquémica, ictus isquémico, enfermedad vascular periférica, aneurisma aórtico), trastornos inflamatorios renales (por ejemplo, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de cambios

mínimos, glomerulonefritis semilunar, lesión renal aguda, trasplante renal), asma, COPD, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y SLE.

En una modalidad, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de Muckle-Wells, artritis idiopática juvenil y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En una modalidad, la enfermedad es la esclerosis múltiple.

En una modalidad, la enfermedad es psoriasis.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) presenta una menor IC_{50} en comparación con itaconato de 4-octilo cuando se evalúa en un ensayo de citocinas, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo biológico 1. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) presenta una menor EC_{50} en comparación con itaconato de 4-octilo cuando se evalúa en un ensayo de NRF2, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo biológico 2. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) presenta una mayor $E_{máx}$ en comparación con itaconato de 4-octilo cuando se evalúa en un ensayo de NRF2, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo biológico 2. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) presenta una menor EC_{50} y/o una mayor $E_{máx}$ en comparación con itaconato de 4-octilo cuando se evalúa en un ensayo de NRF2, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo biológico 2. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) presenta una menor EC_{50} y una mayor $E_{máx}$ en comparación con itaconato de 4-octilo cuando se evalúa en un ensayo de NRF2, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo biológico 2. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) presenta una menor Cl_{int} en comparación con itaconato de 4-octilo cuando se evalúa en un ensayo de estabilidad de hepatocitos, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo biológico 3. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) presenta una semivida más larga en comparación con itaconato de 4-octilo cuando se evalúa en un ensayo de estabilidad de hepatocitos, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo biológico 3. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) presenta una menor Cl_{int} y una semivida más larga en comparación con itaconato de 4-octilo cuando se evalúa en un ensayo de hepatocitos, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo biológico 3. En cualquiera de las modalidades anteriores, adecuadamente, los hepatocitos son hepatocitos humanos crioconservados.

Administración

El compuesto de la Fórmula (I) se administra habitualmente como una composición farmacéutica. Por tanto, en una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y uno o más diluyentes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

El compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse mediante cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, intratecal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

El compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse por vía tópica al órgano diana, por ejemplo, por vía tópica al ojo, pulmón, nariz o piel. Por tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o portadores aceptables desde el punto de vista tópico.

Un compuesto de la Fórmula (I) que es activo cuando se administra por vía oral puede formularse como un líquido o sólido, por ejemplo, como un jarabe, suspensión, emulsión, comprimido, cápsula o pastilla.

Una formulación líquida consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto de la Fórmula (I) en portadores líquidos adecuados. Adecuadamente, el portador no es acuoso, por ejemplo, polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saborizante y/o colorante.

Puede prepararse una composición en forma de comprimido mediante el uso de cualquier portador farmacéutico adecuado utilizado habitualmente para preparar formulaciones sólidas, tales como estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Se puede preparar una composición en forma de cápsula mediante el uso de procedimientos de encapsulación rutinarios, por ejemplo, se pueden preparar pélets que contienen el ingrediente activo mediante el uso de portadores estándar y luego llenar una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión mediante el uso de cualquier portador farmacéutico adecuado, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y luego se rellena la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto de la Fórmula (I) en un portador acuoso estéril o aceite aceptable desde el punto de vista parenteral, por ejemplo, polietilenglicol,

polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de araquis o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y luego reconstituir con un solvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal se pueden formular Adecuadamente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una solución o suspensión fina del compuesto de la Fórmula (I) en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y normalmente se presentan en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado que puede adoptar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador desechable, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora. Cuando la forma de dosis comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, por ejemplo aire, o un propulsor orgánico tal como un clorofluorocarbono (CFC) o un hidrofluorocarbono (HFC). Las formas de dosis en aerosol también pueden adoptar la forma de atomizadores de bomba.

La administración tópica al pulmón se puede lograr mediante el uso de una formulación en aerosol. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propulsor de aerosol adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC) o un hidrofluorocarbono (HFC).

La administración tópica al pulmón también se puede lograr mediante el uso de una formulación no presurizada, tal como una solución o suspensión acuosa. Estos pueden administrarse por medio de un nebulizador, por ejemplo, uno que puede ser de mano y portátil o para uso doméstico u hospitalario (es decir, no portátil). La formulación puede comprender excipientes tales como agua, amortiguadores, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes de ajuste del pH, tensioactivos y cosolventes.

La administración tópica al pulmón también se puede lograr mediante el uso de una formulación de polvo seco. La formulación contendrá típicamente un diluyente aceptable desde el punto de vista tópico tal como lactosa, glucosa o manitol (preferentemente lactosa).

El compuesto de la invención también se puede administrar por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios o enemas, que incluyen soluciones acuosas u oleosas así como suspensiones y emulsiones y espumas. Dichas composiciones se preparan siguiendo procedimientos estándar, bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar supositorios al mezclar el ingrediente activo

con una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao u otros glicéridos. En este caso, el fármaco se mezcla con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Generalmente, para las composiciones destinadas a administrarse por vía tópica al ojo en forma de gotas o ungüentos para los ojos, la cantidad total del compuesto de la presente invención será de alrededor de 0,0001 a menos de 4,0 % (p/p).

Preferentemente, para la administración ocular tópica, las composiciones administradas de acuerdo con la presente invención se formularán como soluciones, suspensiones, emulsiones y otras formas de dosis.

Las composiciones administradas de acuerdo con la presente invención también pueden incluir varios otros ingredientes, que incluyen, entre otros, agentes de tonicidad, amortiguadores, tensioactivos, polímero estabilizador, conservantes, cosolventes y agentes constructores de viscosidad. Las composiciones farmacéuticas adecuadas de la presente invención incluyen un compuesto de la invención formulado con un agente de tonicidad y un amortiguador. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir además opcionalmente un tensioactivo y/o un agente paliativo y/o un polímero estabilizador.

Se pueden emplear varios agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad de la composición, preferentemente a la de las lágrimas naturales para composiciones oftálmicas. Por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, azúcares simples como dextrosa, fructosa, galactosa y/o simplemente polioles como los alcoholes de azúcar manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltitol, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenados pueden agregarse a la composición para aproximarse a la tonicidad fisiológica. Dicha cantidad de agente de tonicidad variará, según el agente particular que se agregue. En general, sin embargo, las composiciones tendrán un agente de tonicidad en una cantidad suficiente para hacer que la composición final tenga una osmolalidad aceptable desde el punto de vista oftamológico (generalmente alrededor de 150-450 mOsm, preferentemente 250-350 mOsm y con máxima preferencia a alrededor de 290 mOsm). En general, los agentes de tonicidad de la invención estarán presentes en el rango de 2 a 4 % p/p. Los agentes de tonicidad preferidos de la invención incluyen los azúcares simples o los alcoholes de azúcar, tales como D-manitol.

Puede agregarse un sistema amortiguador apropiado (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o ácido bórico) a las composiciones para evitar la deriva del pH en condiciones de almacenamiento. La concentración particular variará, según el agente empleado. Sin embargo, preferentemente, el amortiguador se elegirá para mantener un pH diana dentro del rango de pH 5 a 8, y con mayor preferencia a un pH diana de pH 5 a 7.

Opcionalmente, se pueden emplear tensioactivos para administrar concentraciones más altas del compuesto de la presente invención. Los tensioactivos funcionan para solubilizar el compuesto y estabilizar la dispersión coloidal, tal como solución micelar, microemulsión, emulsión y suspensión. Los ejemplos de tensioactivos que pueden usarse opcionalmente incluyen polisorbato, poloxámero, estearato de poliosil 40, aceite de ricino polioxílico, tiloxapol, Triton y monolaurato de sorbitán. Los tensioactivos preferidos a emplear en la invención tienen un "HLB" hidrófilo/lipófilo/balance en el rango de 12,4 a 13,2 y son aceptables para uso oftálmico, tales como TritonX114 y tiloxapol.

Los agentes adicionales que pueden agregarse a las composiciones oftálmicas de los compuestos de la presente invención son demulcentes que funcionan como polímero estabilizador. El polímero estabilizador debe ser un ejemplo iónico/cargado con precedencia para uso ocular tópico, más específicamente, un polímero que lleva carga negativa en su superficie que puede exhibir un potencial zeta de (-) 10-50 mV para estabilidad física y capaz de hacer una dispersión en agua (es decir, hidrosoluble). Un polímero estabilizador preferido de la invención sería polielectrolito, o polielectrolitos si hay más de uno, de la familia de poliacrilatos reticulados, tales como carbómeros y Pemulen®, específicamente Carbomer 974p (ácido poliacrílico), al 0,1-0,5 % p/p.

También pueden agregarse otros compuestos a las composiciones oftálmicas del compuesto de la presente invención para aumentar la viscosidad del portador. Los ejemplos de agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, entre otros: polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, condroitín sulfato y sus sales, dextranos, varios polímeros de la familia de la celulosa; polímeros de vinilo; y polímeros de ácido acrílico.

Los productos oftálmicos tópicos se envasan típicamente en forma multidosis. Por tanto, se requieren conservantes para evitar la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de benzododecinio, metil parabeno, propil parabeno, alcohol feniletílico,

edentado disódico, ácido sórbico, policuaternio-1 u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos conservantes se emplean típicamente a un nivel de 0,001 a 1,0 % p/v. Las composiciones de dosis unitarias de la presente invención serán estériles, pero típicamente no conservadas. Por lo tanto, dichas composiciones generalmente no contendrán conservantes.

Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas donde el compuesto de la Fórmula (I) se formula con un portador tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto o gelatina y glicerina.

Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

La composición puede contener de 0,1 % a 100 % en peso, por ejemplo de 10 a 60 % en peso, del compuesto de la Fórmula (I), de acuerdo con el método de administración. La composición puede contener de 0 % a 99 % en peso, por ejemplo de 40 % a 90 % en peso, del portador, según el método de administración. La composición puede contener de 0,05 mg a 1000 mg, por ejemplo de 1,0 mg a 500 mg, tal como de 1,0 mg a 50 mg, por ejemplo, alrededor de 10 mg del compuesto de la Fórmula (I), según el método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1000 mg, por ejemplo, de 100 mg a 400 mg del portador, según el método de administración. La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más adecuadamente de 1,0 a 500 mg, como de 1,0 mg a 50 mg, por ejemplo, alrededor de 10 mg y dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Dicho tratamiento puede extenderse por varias semanas o meses.

En una modalidad de la invención, el compuesto de la Fórmula (I) se usa en combinación con un agente o agentes terapéuticos adicionales. Cuando el compuesto de la Fórmula (I) se usa en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente. Alternativamente, los compuestos se pueden administrar por separado.

Los agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con la presente invención incluyen: corticosteroides (glucocorticoides), retinoides (por ejemplo, acitretina, isotretinoína, tazaroteno), antralina, análogos de vitamina D (por ejemplo,

cacitriol, calcipotriol), inhibidores de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus), fototerapia o fotoquimioterapia (por ejemplo, irradiación ultravioleta con psoraleno, PUVA) u otra forma de terapia de irradiación con luz ultravioleta, ciclosporina, tiopurinas (por ejemplo, azatioprina, 6-mercaptopurina), metotrexato, agentes anti-TNFα (por ejemplo, infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab y biosimilares), inhibición de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) (por ejemplo, apremilast, crisaborol), agentes anti-IL-17 (por ejemplo, brodalumab, ixekizumab, secukinumab), agentes anti-IL12/IL-23 (por ejemplo, ustekinumab, briakinumab), agentes anti-IL-23 (por ejemplo guselkumab, tildrakizumab), inhibidores de JAK (Janus quinasa) (por ejemplo, tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib), recambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), ciclofosfamida, agentes que reducen los linfocitos B anti-CD20 (por ejemplo, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab), análogos de antraciclina (por ejemplo, mitoxantrona), cladribina, moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato o análogos de esfingosina (por ejemplo, fingolimod, siponimod, ozanimod, etrasimod), preparaciones beta (queincluyen interferón beta 1b/1a), glatiramer, tratamiento anti-CD3 (por ejemplo, OKT3), agentes dirigidos contra CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), leflunomida, teriflunomida, compuestos de oro, laquinimod, bloqueadores de los canales de potasio (por ejemplo, dalfampridina/4-aminopiridina), ácido micofenólico, micofenolato de mofetilo, análogos de purina (por ejemplo, pentostatina), inhibidores de la vía mTOR (diana mecanicista de la rapamicina) (por ejemplo, sirolimus, everolimus), globulina antitimocitos (ATG), inhibidores del receptor de IL-2 (CD25) (por ejemplo basiliximab, daclizumab), agentes anti-receptor de IL-6 o anti-IL-6 (por ejemplo, tocilizumab, siltuximab), inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) (por ejemplo, ibrutinib), inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib), ácido ursodesoxicólico, hidroxicloroquina, cloroquina, inhibidores del factor activador de linfocitos B (BAFF, también conocido como BLyS, estimulador de linfocitos B) (por ejemplo, belimumab, blisibimod), otro tratamiento dirigido a linfocitos B que incluye proteínas de fusión dirigidas tanto a APRIL (ligando inductor de proliferación A) como a BLyS (por ejemplo, atacicept), inhibidores de PI3K, que incluyen paninhibidores o los que se dirigen a las isoformas que contienen p110δ y/o p110γ (por ejemplo, idelalisib, copanlisib, duvelisib), inhibidores del receptor de interferón α (por ejemplo, anifrolumab, sifalimumab), bloqueadores de la coestimulación de linfocitos T (por ejemplo, abatacept, belatacept), talidomida y sus derivados (por ejemplo, lenalidomida), dapsona, clofazimina, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, montelukast),

teofilina, tratamiento con anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), agentes anti-IL-5 (por ejemplo, mepolizumab, reslizumab), agentes muscarínicos de acción prolongada (por ejemplo, tiotropio, aclidinio, umeclidinio), inhibidores de PDE4 (por ejemplo, roflumilast), riluzol, captadores de radicales libres (por ejemplo, edaravona), inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), inhibidores de la cascada del complemento, incluidos los dirigidos contra C5 (por ejemplo, eculizumab), inmunoadsor, globulina antitimocítica, 5-aminosalicilatos y sus derivados (por ejemplo, sulfasalazina, balsalazida, mesalamina), agentes antiintegrina, incluidos los que se dirigen a las integrinas α4β1 y/o α4β7 (por ejemplo, anti-CD11, vedolizumab) agentes α (por ejemplo, efalizumab), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), incluidos los salicilatos (por ejemplo, aspirina), ácidos propiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno), ácidos acéticos (por ejemplo, indometacina, diclofenaco, etodolaco), oxicams (por ejemplo, meloxicam) y fenamatos (por ejemplo, ácido mefenámico), inhibidores de la COX-2 selectivos o relativamente selectivos (por ejemplo, celecoxib, etroxicoxib, valdecoxib y etodolac, meloxicam, nabumetona), colchicina, inhibidores del receptor de IL-4 (por ejemplo dupilumab), inmunoterapia tópica/de contacto (por ejemplo, difenilciclopropenona, éster dibutílico del ácido escuárico), tratamiento anti-receptor de IL-1 (por ejemplo, anakinra), inhibidor de IL-1β (por ejemplo, canakinumab), tratamiento neutralizante de IL-1 (por ejemplo, rilonacept), clorambucilo, antibióticos específicos con propiedades inmunomoduladoras y/o capacidad para regular NRF2 (por ejemplo, tetraciclinas, incluidas minociclina, clindamicina, antibióticos macrólidos), terapia antiandrogénica (por ejemplo, ciproterona, espironolactona, finasterida), pentoxifilina, ácido ursodesoxicólico, ácido obeticólico, fibrato, regulador de la conductancia de la transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (por ejemplo, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aflibercept), pirfenidona y mizoribina.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden mostrar una o más de las siguientes propiedades deseables:

- valores de IC_{50} bajos para la inhibición de la liberación de citocinas, por ejemplo IL-1β y/o IL-6, de células;
- valores de EC_{50} bajos y/$E_{máx}$ altos para activar la enzima NQO1 o la vía NRF2;
- eficacia mejorada a través de estabilidad metabólica mejorada y/o respuesta máxima aumentada;

- dosis y frecuencia de dosificación reducidas a través de una farmacocinética mejorada, especialmente como resultado de una mayor estabilidad en los hepatocitos;
- biodisponibilidad sistémica oral mejorada;
- depuración plasmática reducida después de la dosis intravenosa;
- estabilidad metabólica mejorada, por ejemplo, como se demuestra mediante una estabilidad mejorada en plasma y/o hepatocitos;
- permeabilidad celular aumentada;
- solubilidad acuosa mejorada;
- buena tolerabilidad, por ejemplo, lo que limita el rubor y/o los efectos secundarios gastrointestinales provocados por DMF oral (Hunt T. *et al.*, 2015; WO2014/152494A1, incorporado en la presente por referencia), posiblemente al reducir o eliminar la actividad de HCA2;
- baja toxicidad a la dosis terapéutica pertinente;
- distintos perfiles antiinflamatorios resultantes de electrofilicidades variadas, que conducen a un direccionamiento diferencial del proteoma de cisteína (van der Reest J. *et al.*, 2018) y, por lo tanto, efectos modificados sobre la activación de genes;
- acciones ahorradoras de glutatión;
- evitar el oncometabolito ácido fumárico (Kulkarni RA *et al.*, 2019);
- forma física mejorada (sólido) o punto de fusión más alto.

Abreviaturas

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
ac.	acuoso
ATG	anti-timocito
BBFO	observación de fluoro de banda ancha
BEH	híbrido con puente de etileno
Bn	bencilo
BOC	terc-butiloxicarbonilo
CSH	híbrido de superficie cargada
d	doblete
DABCO	1,4-diazabiciclo [2,2. 2] octano
DAD	detector de matriz de diodos

DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
DBU	1,8-diazabiciclo(5,4,0) undec-7-eno
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EMD	dimetil éter
DMF	fumarato de dimetilo
DMI	itaconato de dimetilo
DMP	periodinano de Dess-Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	calorimetría diferencial de barrido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	exceso enantiomérico
Et	etilo
ES+	electropulverización
FBS	suero bovino fetal
g	gramo(s)
GSH	glutatión
h	hora(s)
HATU	1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
HFC	hidrofluorocarbono
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IL	interleucina
IPA	alcohol isopropílico
K	Kelvin
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
LCMS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LPS	lipopolisacárido
m	multiplete
M	concentración molar/masa molar
m/z	relación masa a carga

mCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
(M)Hz	(mega)hercio
mg	miligramo
min(s)	minuto(s)
ml	mililitro
mm	milímetro
MMF	fumarato de monometilo
mmol	milimoles
MOM	metoximetilo
MS	espectrometría de masas
MSD	detector selectivo de masas
MTBE	metil ter-butil éter
NBS	N-bromosuccinimida
nm	nanómetro
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NMR	resonancia magnética nuclear
NQO1	NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1
NRF2	factor nuclear (derivado de eritroides 2)-tipo 2
NSAID	fármacos antinflamatorios no esteroideos
PAH	hipertensión arterial pulmonar
PBS	solución salina amortiguada con fosfato
PDA	matriz de fotodiodos
PDE4	fosfodiesterasa-4
PET	topografía de emisión de positrones
Pin	pinacolato
PMB	*para*-metoxibenzil
PTFE	politetrafluoroetileno
PUVA	irradiación ultravioleta de psoraleno
4OI	ácido 4-octil itacónico
rpm	revoluciones por minuto
RT	temperatura ambiente
s	singulete
sat.	saturado
t	triple

T3P	anhídrido propilfosfónico
TBDMS	terc-butildimetilsililo
tBu	*terc*-butilo
T.f.	trifil
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
TGA	análisis termogravimétrico
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TLR	receptor tipo Toll
TMS	trimetilsililo
TNF	factor de necrosis tumoral
TosMIC	isocianuro de toluenosulfonilmetilo
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano; trometamina
Ts	tosil
TOM	triisopropilsililoximetilo
µL	microlitro
µM	micromolar
µmol	micromol
UPLC	cromatografía de líquidos de ultrarresolución
UV	ultravioleta
VEGF	factor de crecimiento vascular endotelial
VWD	detector de longitud de onda variable
wt.	en peso
XRPD	Difracción de rayos X en polvo
°C	grados centígrados

EJEMPLOS

Equipo analítico

Los espectros de nMR se registraron mediante el uso de un espectrómetro Bruker Avance III de 400 MHz equipado con una sonda BBFO de 5 mm, o un espectrómetro Bruker Avance III HD de 500 MHz equipado con un Bruker SmartProbeTM de 5 mm. Los espectros se midieron a 298 K, a menos que se indique lo contrario, y se referenciaron en relación con la resonancia del solvente. Los cambios

químicos se informan en partes por millón. Los datos se adquirieron mediante el uso del software Bruker TopSpin.

El análisis de UPLC/MS se llevó a cabo en un sistema Waters Acquity UPLC mediante el uso de una columna Waters Acquity CSH C18 o BEH C18 (2,1 x 30 mm) mantenida a una temperatura de 40°C y eluida con un gradiente lineal de acetonitrilo apropiado para la lipofilicidad del compuesto durante 3 o 10 minutos a un velocidad de flujo constante de 0,77 ml/min. La porción acuosa de la fase móvil fue 0,1 % de ácido fórmico (columna CSH C18), 10 mm de bicarbonato de amonio o 10 mm de amoníaco (columna BEH C18). Los cromatogramas LC-UV se registraron mediante el uso de un detector Waters Acquity PDA entre 210 y 400 nM. Los espectros de masas se registraron mediante el uso de un detector Waters Acquity Qda con ionización por electropulverización que cambia entre el modo de iones positivo y negativo. La concentración de la muestra se ajustó para dar una respuesta UV adecuada.

El análisis de LCMS se llevó a cabo en un sistema LCMS Agilent mediante el uso de una columna Waters Acquity CSH C18 o BEH C18 (4,6 x 30 mm) mantenida a una temperatura de 40°C y eluida con un gradiente lineal de acetonitrilo apropiado para la lipofilicidad del compuesto durante 4 o 15 minutos a un velocidad de flujo constante de 2,5 ml/min. La porción acuosa de la fase móvil fue 0,1 % de ácido fórmico (columna CSH C18), 10 mm de bicarbonato de amonio y 10 mm de amoníaco (columna BEH C18). Los cromatogramas de LC-UV se registraron mediante el uso de un detector Agilent VWD o DAD a 254 nM. Los espectros de masas se registraron mediante el uso de un detector MSD de Agilent con ionización por electropulverización que cambia entre el modo de iones positivo y negativo. La concentración de la muestra se ajustó para dar una respuesta UV adecuada.

Alternativamente, también se utilizaron los siguientes equipos y métodos analíticos de LCMS:

Detalles del instrumento LCMS/HPLC				
Sistema	**Nombre del instrumento**	**Detector LC**	**Detector ELS**	**Detector de masas**
2	Agilent LCMS 1200	G1315C DAD	380 ELSD	Agilent G6110A

Detalles del método LCMS/HPLC							
Nombre del método	**Sistema solvente**	**Columna**	**Gradiente**	**Rango UV**	**Rango de masa**	**Temp. de columna °C**	**Velocidad de flujo ml/min**
A	**A)** agua + NH_4HCO_3 10 mm **B)** acetonitrilo	Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm)	De 95:5 a 0:100 en 1,6 min, 0:100 durante 1,4 min, de 0:100 a 95:5 en 0,1 min, 95:5 durante 0,7 min	190-400 nM	100-1800 amu	40	2,0
B	**A)** agua + 0,05 % de TFA **A)** acetonitrilo + 0,05 % de TFA	Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm)	De 95:5 a 0:100 en 1,6 min, 0:100 durante 1,4 min, de 0:100 a 95:5 en 0,05 min, 95:5 durante 0,7 min	190-400 nM	100-1100 uma	40	2,0

C	**A)** agua + 0,05 % de TFA **A)** acetonitrilo + 0,05 % de TFA	Halo C18 (30 mm x 4,6 mm x 2,7 µm)	De 95:5 a 0:100 en 0,8 min, 0:100 durante 0,4 min, de 0:100 a 95:5 en 0,01 min, 95:5 durante 0,2 min	190-400 nM	100-1100 uma	40	3,0

DSC

Los datos de DSC se recopilaron en un PerkinElmer Pyris 6000 DSC equipado con un portamuestras de 45 posiciones. El instrumento fue verificado para la calibración de energía y temperatura usando indio certificado. Se colocó una cantidad predefinida de la muestra, 0,5-3,0 mg, en una bandeja de aluminio perforada y se calentó a 20 °C.min^{-1} de 30 a 350 °C o se varió según dictara la experimentación. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 20ml min^{-1} sobre la muestra. El control del instrumento, la adquisición y el análisis de datos se realizó con Pyris Software v11,1,1 revisión H.

TGA

Los datos de TGA se recopilaron en un TGA PerkinElmer Pyris 1 equipado con un muestreador automático de 20 posiciones. El instrumento se calibró con peso certificado y Alumel y Perkalloy certificados para temperatura. Una cantidad predefinida de la muestra, 1-5 mg, se cargó en un crisol de aluminio previamente tarado y se calentó a 20 °C.min^{-1} desde temperatura ambiente hasta 400 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 20 ml.min-^{1} sobre la muestra. El control del instrumento, la adquisición y el análisis de datos se realizó con Pyris Software v11,1,1 revisión H.

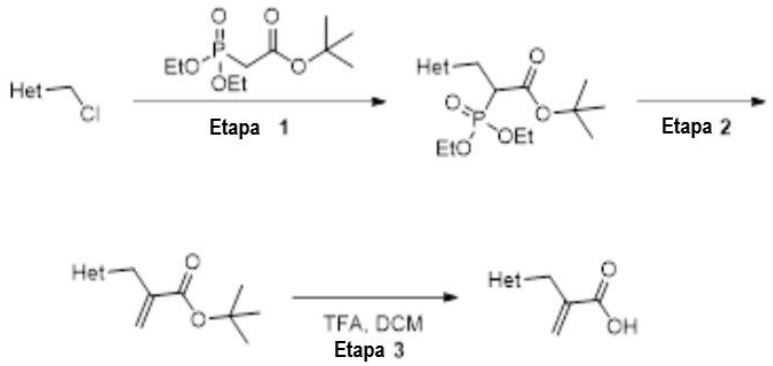
XRPD

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recopilaron en un difractómetro PANalytical utilizando radiación Cu Kα (45 kV, 40 mA), goniómetro θ - θ, espejo de enfoque, ranura de divergencia (1/2''), ranuras de soller en el haz incidente y divergente (4 mm) y un detector PIXcel. El software utilizado para la recopilación de datos fue X'Pert Data Collector, versión 2,2f y los datos se presentaron utilizando X'Pert Data Viewer, versión 1,2d. Los patrones de XRPD se adquirieron en condiciones ambientales a través de una etapa de muestra de lámina de transmisión (poliimida - Kapton, película de 12,7 µm de espesor) en condiciones ambientales utilizando un PANalytical X'Pert PRO. El rango de recolección de datos fue 2,994 - 35º2θ con una velocidad de exploración continua de 0,202004ºs $^{-1}$.

Métodos generales

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se agitaron.

Procedimiento general A



Etapa 1, Método A

Se agregó por goteo dietilfosfonoacetato de terc-butilo (1 eq.) a una solución de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral, 1,1 eq.) en nMP (0,6 M) a 0 °C. La reacción se calentó hasta RT y se agitó durante 2 h. Se agregó por goteo una solución de clorometilheteroareno (1,1 eq.) en nMP (1,3 M) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a RT, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido

Etapa 1, Método B

Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,5 eq.) en porciones a una solución de dietilfosfonoacetato de terc-butilo (1,4 eq.) en THF (0,6 M) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 1 h. Por separado, se agregó yoduro de sodio (1,1 eq.) a clorometilheteroareno (1 eq.) en THF (1,8 M) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se agregó a la mezcla de fosfonoacetato e hidruro de sodio. La reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 h, luego se enfrió a RT, antes de repartirse entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido.

Etapa 1, Método C

Se agregó hidruro de sodio (1,3 eq.) en porciones a una solución de dietilfosfonoacetato de terc-butilo (1,3 eq.) en THF (0,67 M) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 1 h. La solución se agregó por goteo a una mezcla de clorometilheteroareno (1 eq.) y yoduro de sodio (1,1 eq.) en THF (0,7 M) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a RT durante 2 h, luego se agregó agua y la mezcla se concentró para eliminar el THF. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido.

Etapa 1, Método D

Se agregó una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (60 % en peso, 1,2 eq.) a una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de *terc*-butilo (1,1 eq.) en THF (0,36 M) a 0 °C y la mezcla se se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se agregó clorometil-heteroareno (1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el producto requerido.

Etapa 2, Método A

Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral, 1 eq.) a una solución de fosfonato (1 eq.) en THF (0,2 M) a 0 °C. Después de 10 minutos, se agregó paraformaldehído (3 eq.), luego la reacción se calentó a RT y se agitó durante 45 min. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido.

Etapa 2, Método B

Se agregó paraformaldehído (1,1-2,5 eq.) a una mezcla de fosfonato (1 eq.) y carbonato de potasio (1,2-2 eq.) en THF (0,15 M). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 4 h, antes de enfriarse a RT y se vertió en agua (150 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, luego el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido.

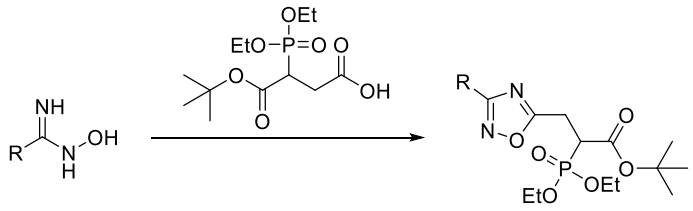
Etapa 2, Método C

Se agregó solución de formaldehído en agua (37 % en peso, 2-30 eq.) a una mezcla de fosfonato (1 eq.) y carbonato de potasio (2-3 eq.) en THF (0,1-0,5 M). La mezcla se agitó a RT durante 2-5 h, antes de extraerla con EtOAc (x3) o MTBE (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, luego el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido.

Etapa 3

Se agregó TFA (10-350 eq.) a una solución de éster terc-butílico (1 eq.) en DCM (para hacer una concentración final de 30-50 % v/v de TFA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 a 16 h, antes de concentrarse y coevaporarse con tolueno (x2). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice o por HPLC preparativa para obtener el compuesto requerido.

Procedimiento general B



Método A

Se agregaron HATU (1,2-1,5 eq.) y amidoxima (1-1,5 eq.) a una solución de ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (1 eq.) y DIPEA (5 eq.) en dimetilformamida (0,2 M). La mezcla se agitó a RT durante 1 h, luego se calentó hasta 90°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a RT, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 M HCl (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido.

Método B

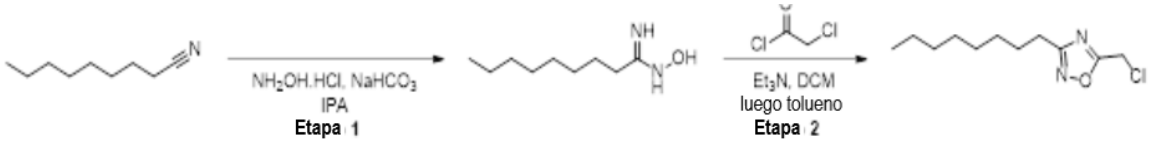
Se agregó trietilamina (2,0-4,0 eq.) a una suspensión de amidoxima (1,0-1,3 eq.) y ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (1 eq.) en EtOAc o dimetilformamida (0,4-0,8 M) a RT. Se agregó por goteo una solución de T3P (50 % en peso en EtOAc o dimetilformamida, 2,0–2,5 eq.) a 0 °C o a RT durante 20 min. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla se enfrió a RT, se diluyó con salmuera y 1 M HCl y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1M HCl (ac) (3x), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido.

Método C

Se agregó trietilamina (2-3 eq.) a una suspensión de amidoxima (1 eq.) y ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (1 eq.) en EtOAc o dimetilformamida (0,4 M) a RT. Se agregó por goteo una solución de T3P (50 % en peso en EtOAc o dimetilformamida, 2,0–2,5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (0,2 M) y se agregó carbonato de cesio (2 eq). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1-5 h, se enfrió a RT, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto requerido.

Intermedio 1 – 5-(clorometil)-3-octil-1,2,4-oxadiazol



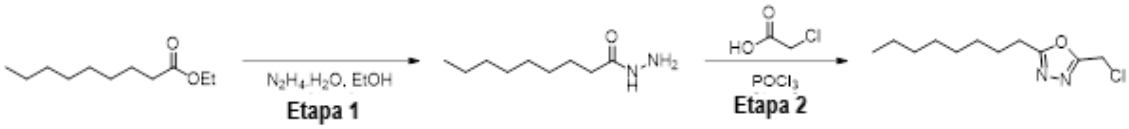
Etapa 1

Se agregó bicarbonato de sodio (11,8 g, 141 mmol) a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (5,88 g, 85 mmol) en isopropanol (100 ml). La mezcla se agitó a RT durante 10 min, luego se agregó nonanonitrilo (10 ml, 57 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, antes de enfriarse a RT. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener N-hidroxinonanimidamida (9,74 g, 52,0 mmol, 92 % de pureza) como un sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,58 - 1,43 (m, 2H), 1,39 - 1,17 (m, 10H), 0,90 - 0,83 (m, 3H). (tautómero principal asignado) LCMS m/z 173,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

Se agregó por goteo cloruro de cloroacetilo (3,8 ml, 48 mmol) a una solución de N-hidroxinonanimidamida (7,5 g, 44 mmol) y trietilamina (6,9 ml, 50 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C durante 10 min. La mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se recogió en tolueno (100 ml) y se calentó a 120 °C durante 3 h, luego se enfrió a RT y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener el compuesto del título (6,79 g, 44 mmol) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (s, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,73 – 1,50 (m, 2H), 1,41 – 1,21 (m, 10H), 0,90 – 0,82 (m, 3H). LCMS m/z 231,0/233,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 2 – 2-(clorometil)-5-octil-1,3,4-oxadiazol



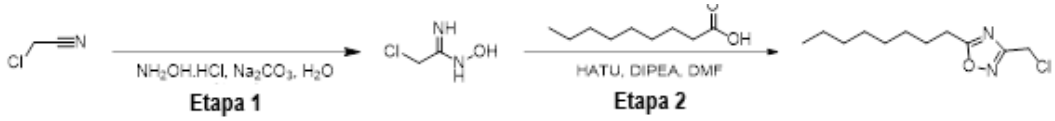
Etapa 1

Una mezcla de nonanoato de etilo (10 ml, 46 mmol) e hidrato de hidracina (50 %, 5,8 ml, 92 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno (20 ml), luego se suspendió en MTBE (50 ml). El sólido se aisló por filtración, lavándose con MTBE (2 x 20 ml) para obtener nonanohidrazida (4,9 g, 28 mmol) como un sólido incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,89 (s, 1H), 4,09 (br. s, 2H), 1,99 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 2H), 1,24 (s, 10H), 0,94 - 0,75 (m, 3H). LCMS m/z 173,6 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

Una suspensión de nonanohidrazida (1,00 g, 5,8 mmol), ácido 2-cloroacético (0,55 g, 5,8 mmol) y oxicloruro de fósforo (4 ml, 43 mmol) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró. El residuo se evaporó con tolueno (2 x 15 ml), luego se recogió en agua tibia (45 °C) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener el compuesto del título (0,861 g, 3,54 mmol) como un aceite rosa suave. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,02 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 10H), 0,90 - 0,82 (m, 3H). LCMS m/z 231,0/233,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 3 – 3-(clorometil)-5-octil-1,2,4-oxadiazol



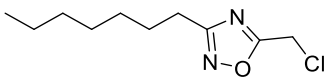
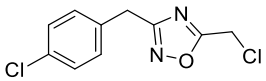
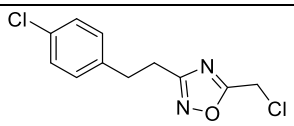
Etapa 1

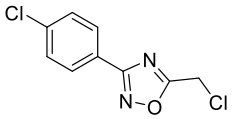
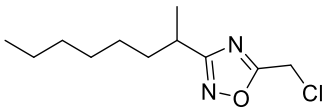
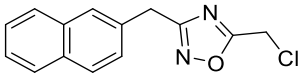
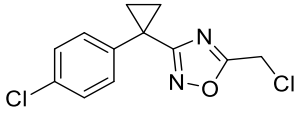
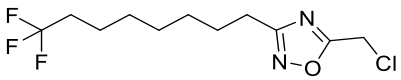
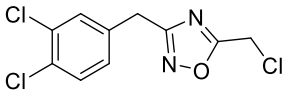
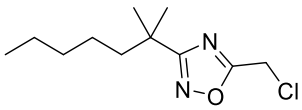
Se agregó carbonato de sodio (7,02 g, 66,2 mmol) a una mezcla de 2-cloroacetonitrilo (8,4 ml, 132 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (9,20 g, 132 mmol) en agua (30 ml) en porciones para que la temperatura interna no superara los 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 15 min y luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener 2-cloro-N-hidroxiacetimidamida (8,0 g, 67 mmol) como un sólido naranja. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,43 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

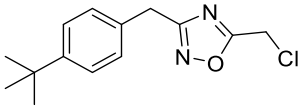
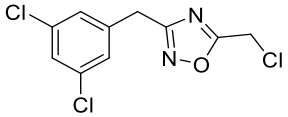
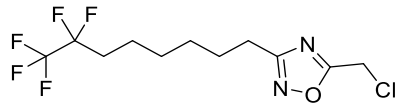
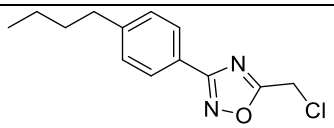
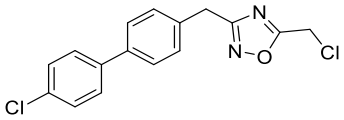
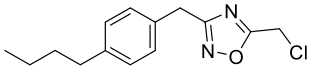
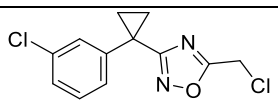
Etapa 2

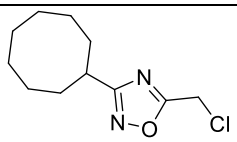
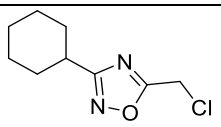
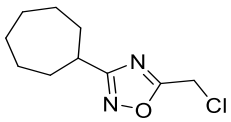
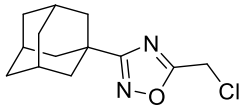
Se agregó HATU (17,5 g, 46,1 mmol) a una solución de 2-cloro-N-hidroxiacetimidamida (5,0 g, 46 mmol), ácido nonanoico (8,0 ml, 46 mmol) y DIPEA (16 ml, 92 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a 0 °C. La reacción se calentó a RT y se agitó durante 5 h, antes de verterla en agua (250 ml) y extraerla con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se volvió a disolver en dimetilformamida (50 ml) y se calentó a 120 °C con agitación durante 16 h. La mezcla se enfrió a RT y se vertió en agua (250 ml) antes de extraerla con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener el compuesto del título (3,18 g, 11,0 mmol, 80 % de pureza) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,85 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,35 - 1,21 (m, 10H), 0,88 - 0,84 (m, 3H). LCMS m/z 231,0/233,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento que se usó para sintetizar el Intermedio 1.

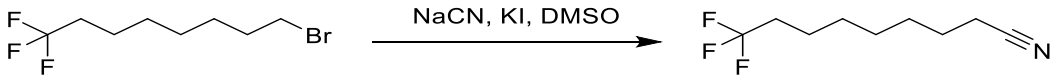
Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
4	 5-(clorometil)-3-heptil-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 217,1/219,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (s, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,66 (ddd, J = 14,4, 7,9, 4,9 Hz, 2H), 1,36 – 1,22 (m, 8H), 0,91 – 0,81 (m, 3H).
5	 3-(4-clorobencil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,15 (s, 2H).
6	 5-(clorometil)-3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 257,4/259,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 4H).

7	 5-(clorometil)-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol	^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 – 7,95 (m, 2H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 4,75 (s, 2H).
8	 5-(clorometil)-3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 231,1/233,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,08 (s, 2H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 1,73 – 1,49 (m, 2H), 1,31 – 1,09 (m, 11H), 0,91 – 0,78 (m, 3H).
9	 5-(clorometil)-3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 259,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 – 7,86 (m, 3H), 7,86 – 7,83 (m, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,31 (s, 2H).
10	 5-(clorometil)-3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48 – 7,39 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 1,55 – 1,50 (m, 2H), 1,46 – 1,39 (m, 2H).
11	 5-(clorometil)-3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,31 – 2,14 (m, 2H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,38 – 1,27 (m, 6H).
13	 5-(clorometil)-3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 – 7,54 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,19 (s, 2H).
14	 5-(clorometil)-3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 231,2/233,2 $(M+H)^+$ (ES^+),1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,08 (s, 2H), 1,64 – 1,58 (m, 2H), 1,52 – 1,46 (m, 1H), 1,39 (dddd, J = 17,2, 11,2, 8,7, 5,0 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,27 – 1,15 (m, 2H), 1,14 – 1,04 (m, 2H), 0,82 (t, J =

		7,0 Hz, 3H).
15	 3-(4-(terc-butil)bencil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 265,1/267,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,26 (s, 9H).
16	 5-(clorometil)-3-(3,5-diclorobencilo)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 278,5 $(M+H)^+$ (ES^+).
17	 5-(clorometil)-3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 343,9 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,27 – 2,10 (m, 2H), 1,68 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,58 – 1,28 (m, 6H).
18	 3-(4-butilfenil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 251,1 $(M+H)^+$ (ES^+).
19	 3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 342,6 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,73 – 7,60 (m, 4H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,18 (s, 2H).
20	 3-(4-butilbencil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol	^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 1,60 – 1,44 (m, 2H), 1,38 – 1,21 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
21	 5-(clorometil)-3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 269,0/271,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 1,55 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,45 (m, 2H)

82	 5-(clorometil)-3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 229,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (s, 2H), 3,11 – 3,00 (m, 1H), 1,99 – 1,44 (m, 14H)
83	 5-(clorometil)-3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 201,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (s, 2H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 4H), 1,84 – 1,19 (m, 6H)
84	 5-(clorometil)-3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 215,2/217,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,06 (s, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,90 – 1,45 (m, 10H)
85	 3-(adamantan-1-il)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 253,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (s, 2H), 2,09 – 2,01 (m, 3H), 2,01 – 1,91 (m, 6H), 1,82 – 1,62 (m, 6H)

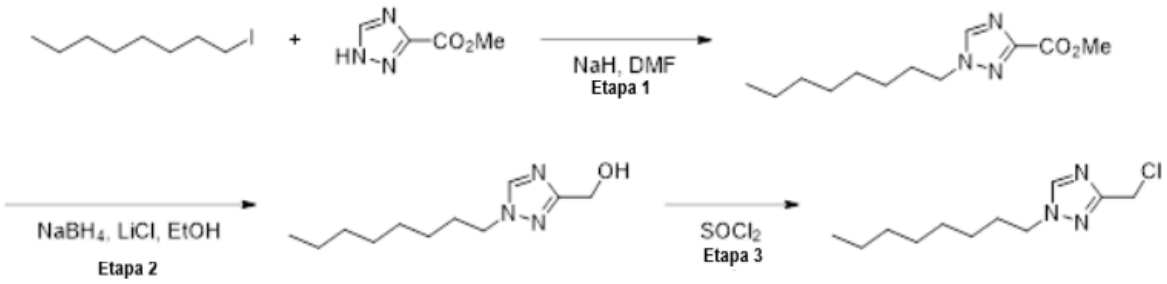
Intermedio 12 – 9,9,9-trifluorononanonitrilo



Se agregó por goteo 8-bromo-1,1,1-trifluorooctano (5,00 g, 20,2 mmol) a una suspensión de cianuro de sodio (1,09 g, 22,3 mmol) y yoduro de potasio (40,0 mg, 0,24 mmol) en DMSO (11 ml) a 40 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora y luego a 120 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a RT y se vertió en agua (30 ml). La solución se extrajo con MTBE (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener 9,9,9-trifluorononanonitrilo (3,91 g, 20 mmol) como un aceite amarillo suave. ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,50 – 2,46 (m, 2H), 2,31 – 2,16 (m, 2H), 1,60 – 1,42 (m, 4H), 1,41 – 1,26 (m, 6H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -64,79.

El intermedio 12 se convirtió en el intermedio 11 utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente.

Intermedio 22 – 3-(clorometil)-1-octil-1H-1,2,4-triazol



Etapa 1

Se agregó en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral, 2,05 g, 51,1 mmol) a una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (5,00 g, 39,3 mmol) en dimetilformamida (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min antes de agregar por goteo 1-iodooctano (9,92 g, 7,46 ml, 41,3 mmol) durante 10 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener 1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (3,83 g, 16 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 240,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,70 (s, 1H), 4,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,35 – 1,13 (m, 10H), 0,91 – 0,80 (m, 3H).

Etapa 2

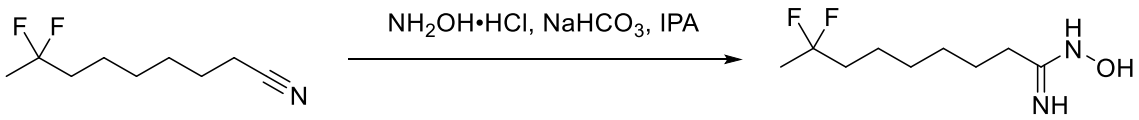
Se agregó borohidruro de sodio (3,03 g, 80,0 mmol) a una suspensión de 1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (3,83 g, 16,0 mmol) y cloruro de litio (3,39 g, 80,0 mmol) en etanol (60 ml) y THF (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h, luego se inactivó con NH_4Cl sat. ac. (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, luego se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener (1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (2,22 g, 10 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 212,2 $(M+H)^+$

(ES$^+$). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,39 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 2H), 1,33 – 1,16 (m, 10H), 0,92 – 0,78 (m, 3H).

Etapa 3

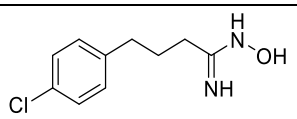
Se agregó cuidadosamente cloruro de tionilo (20 ml, 273 mmol) a (1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (2,22 g, 10 mmol). La solución resultante se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (2 x 25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Luego, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir 3-(clorometil)-1-octil-1H-1,2,4-triazol (2,40 g, 10 mmol) que se usó sin purificación. LCMS m/z 230,2 (M+H)$^+$ (ES$^+$). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,80 – 1,71 (m, 2H), 1,29 – 1,19 (m, 10H), 0,89 – 0,81 (m, 3H).

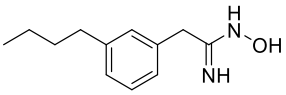
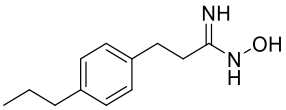
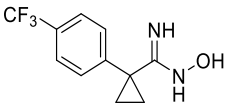
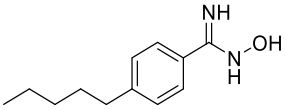
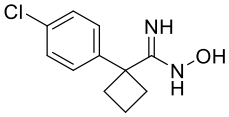
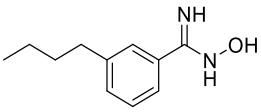
Intermedio 23 – 8,8-difluoro-N-hidroxinonanimidamida

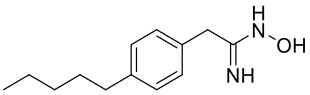
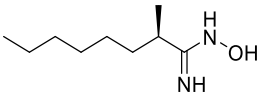
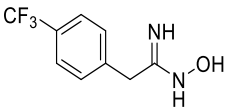
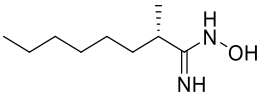
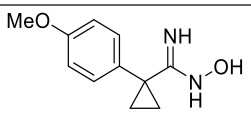
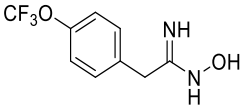
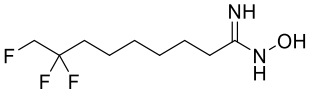


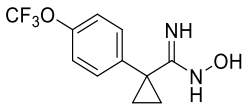
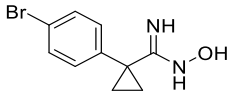
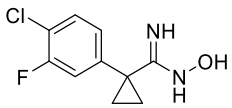
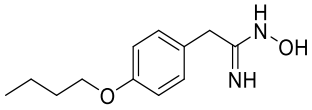
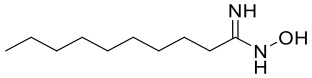
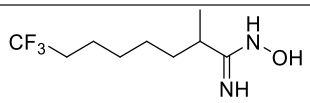
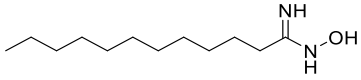
Una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (1,19 g, 17,1 mmol) y bicarbonato de sodio (2,40 g, 28,5 mmol) en IPA (14 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó 8,8-difluorononanonitrilo (2,00 g, 11,4 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió hasta RT y se filtró. El filtrado se concentró y se coevaporó con tolueno (2 x 10 ml). El sólido blanco resultante se trituró con isohexano (20 ml) y se filtró para obtener 8,8-difluoro-N-hidroxinonanimidamida (2,08 g, 9,9 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 209,2 (M+H)$^+$ (ES$^+$). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 1,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,58 (t, J = 18,9 Hz, 3H), 1,52 – 1,43 (m, 2H), 1,42 – 1,34 (m, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 4H).

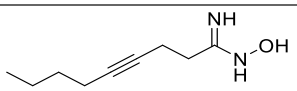
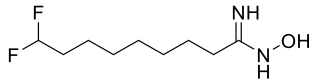
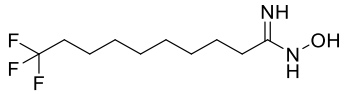
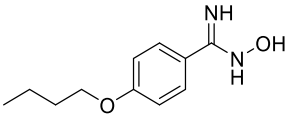
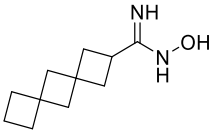
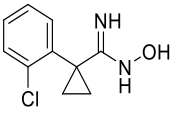
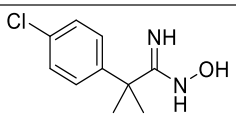
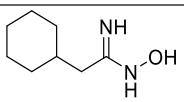
Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

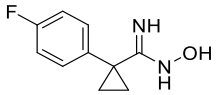
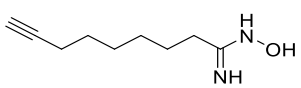
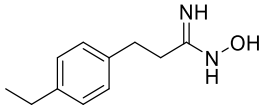
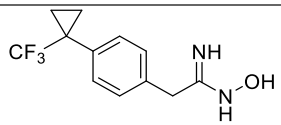
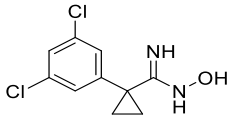
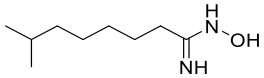
Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
24	 4-(4-clorofenil)-N-hidroxibutanimidamida	LCMS m/z 213,0/215,0 (M+H)$^+$ (ES$^+$)

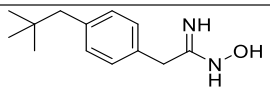
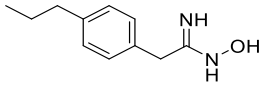
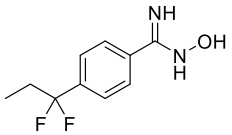
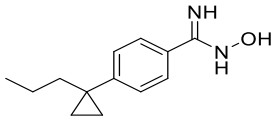
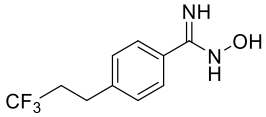
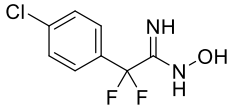
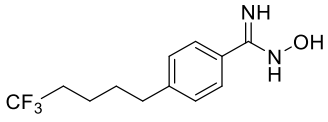
25	 2-(3-butilfenil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 207,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,86 (s, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 1,54 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,31 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
26	 N-hidroxi-3-(4-propilfenil)propanimidamida	LCMS m/z 207,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,73 (s, 1H), 7,25 – 7,03 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 2,85 – 2,71 (m, 2H), 2,55 – 2,47 (m, 2H), 2,28 – 2,16 (m, 2H), 1,61 – 1,51 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
27	 N-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 245,5 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 1,32 – 1,24 (m, 2H), 1,07 – 0,99 (m, 2H)
28	 N-hidroxi-4-pentilbencimidamida	LCMS m/z 207,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,62 – 1,51 (m, 2H), 1,38 – 1,20 (m, 4H), 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H)
29	 1-(4-clorofenil)-N-hidroxiciclobutano-1-carboximidamida	LCMS m/z 225,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,11 (s, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 2H), 1,96 – 1,69 (m, 2H)
30	 3-butil-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 193,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,56 (s, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 2,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,62 – 1,49 (m, 2H), 1,37 – 1,24 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

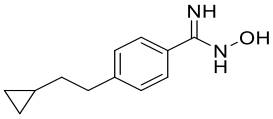
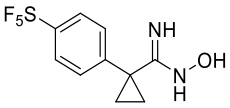
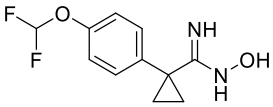
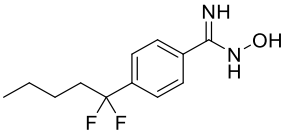
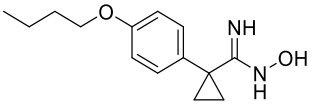
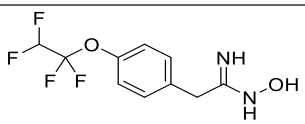
31	 N-hidroxi-2-(4-pentilfenil)acetimidamida	LCMS m/z 221,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (s, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,56 – 2,51 (m, 2H), 1,61 – 1,46 (m, 2H), 1,36 – 1,19 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H)
32	 (R)-N-hidroxi-2-metiloctanimidamida	LCMS m/z 173,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,16 – 1,98 (m, 1H), 1,59 – 1,44 (m, 2H), 1,43 – 1,15 (m, 8H), 1,03 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3H)
33	 N-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 219,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,37 (s, 2H)
34	 (S)-N-hidroxi-2-metiloctanimidamida	LCMS m/z 173,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,17 – 1,95 (m, 1H), 1,61 – 1,43 (m, 2H), 1,38 – 1,12 (m, 8H), 1,03 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 – 0,74 (m, 3H)
35	 N-hidroxi-1-(4-metoxifenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 207,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,96 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,20 – 1,11 (m, 2H), 0,88 – 0,82 (m, 2H)
36	 N-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 235,1 $(M+H)^+$ (ES^+)
37	 8,8,9-trifluoro-N-	LCMS m/z 227,5 $(M+H)^+$ (ES^+)

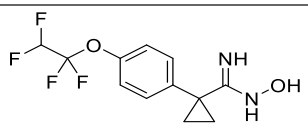
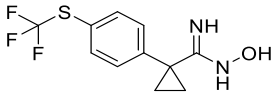
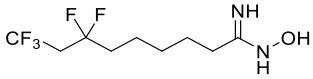
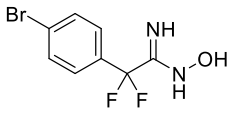
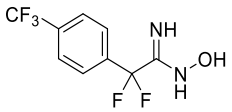
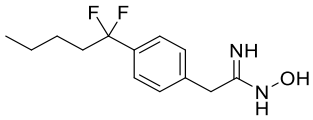
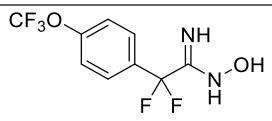
	hidroxinonanimidamida	
38	 N-hidroxi-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 261,1 $(M+H)^+$ (ES^+)
39	 1-(4-bromofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 255,1/257,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 (s, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 5,32 (s, br. 2H), 1,27 – 1,16 (m, 2H), 0,99 – 0,86 (m, 2H)
40	 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 229,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 11,0, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 1,23 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,00 (q, J = 4,5 Hz, 2H)
41	 2-(4-butoxifenil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 223,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
42	 N-hidroxidecanimidamida	LCMS m/z 187,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,25 (s, 12H), 0,86 (t, J = 6,6 Hz, 3H)
43	 8,8,8-trifluoro-N-hidroxi-2-metiloctanimidamida	LCMS m/z 227,1 $(M+H)^+$ (ES^+).
44	 N-hidroxidodecanimidamida	LCMS m/z 215,3 $(M+H)^+$ (ES^+)

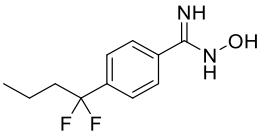
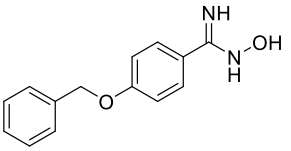
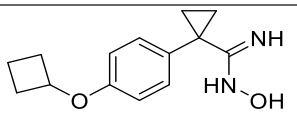
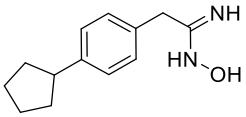
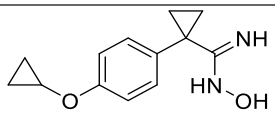
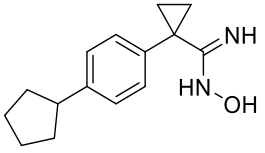
45	 N-hidroxinon-4-inimidamida	LCMS m/z 169,2 $(M+H)^+$ (ES^+)
46	 9,9-difluoro-N-hidroxinonanimidamida	LCMS m/z 209,6 $(M+H)^+$ (ES^+)
47	 10,10,10-trifluoro-N-hidroxidecanimidamida	LCMS m/z 241,1 $(M+H)^+$ (ES^+)
48	 4-butoxi-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 209,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 6,96 – 6,90 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 2H), 1,53 – 1,35 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
49	 N-hidroxidispiro[3,1,3^6,1^4]decano-2-carboximidamida	LCMS m/z 195,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,77 – 2,67 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 2H), 2,04 – 1,96 (m, 4H), 1,92 – 1,85 (m, 6H), 1,80 – 1,72 (m, 2H)
50	 1-(2-clorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 211,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,54 – 1,34 (m, 2H), 1,05 – 0,82 (m, 2H)
51	 2-(4-clorofenil)-N-hidroxi-2-metilpropanimidamida	LCMS m/z 213,5 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 1,42 (d, J = 1,2 Hz, 6H).
52		^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 1,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,72 –

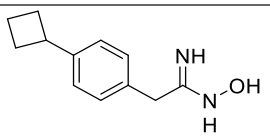
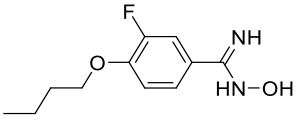
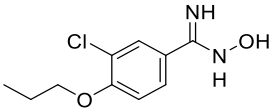
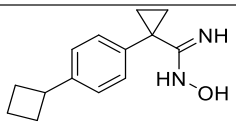
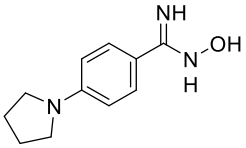
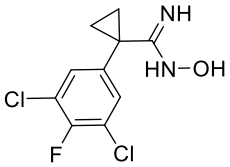
	2-ciclohexil-N-hidroxiacetimidamida	1,53 (m, 6H), 1,27 – 1,07 (m, 3H), 0,92 – 0,78 (m, 2H)
53	 1-(4-fluorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 195,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 5,28 (s, br. 2H), 1,25 – 1,11 (m, 2H), 0,99 – 0,83 (m, 2H)
54	 N-hidroxinon-8-inimidamida	LCMS m/z 169,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,73 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 1,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,50 – 1,39 (m, 3H), 1,39 – 1,30 (m, 3H), 1,30 – 1,19 (m, 2H)
55	 3-(4-etilfenil)-N-hidroxipropanimidamida	LCMS m/z 193,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 2,78 – 2,71 (m, 2H), 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,26 – 2,18 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
56	 N-hidroxi-2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 259,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,88 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 1,37 – 1,27 (m, 2H), 1,13 – 1,04 (m, 2H)
148	 1-(3,5-diclorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 245,1/247,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 7,42 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 1,27 – 1,18 (m, 2H), 1,07 – 1,01 (m, 2H)
149	 N-hidroxi-7-metiloctanimidamida	LCMS m/z 173,5 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,50 – 2,46 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 2H), 1,59 – 1,43 (m, 3H), 1,25 (dq, J = 6,6, 4,6, 3,3 Hz, 3H), 1,19 – 1,11 (m, 2H), 0,87 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 2,7 Hz, 3H)

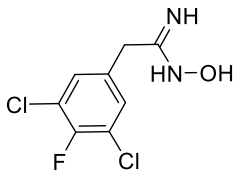
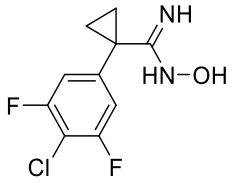
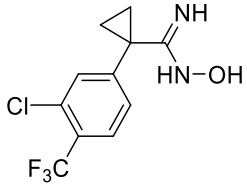
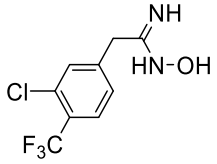
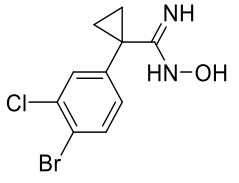
150	 N-hidroxi-2-(4-neopentilfenil)acetimidamida	LCMS m/z 221,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 0,86 (s, 9H)
151	 N-hidroxi-2-(4-propilfenil)acetimidamida	LCMS m/z 193,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,86 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
86	 4-(1,1-difluoropropil)-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 214,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 2,22 (tq, J = 16,7, 7,4 Hz, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
87	 N-hidroxi-4-(1-propilciclopropil)bencimidamida	LCMS m/z 219,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,56 (s, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 1,59 – 1,50 (m, 2H), 1,29 – 1,14 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,78 – 0,72 (m, 2H), 0,72 – 0,65 (m, 2H)
88	 N-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)bencimidamida	LCMS m/z 233,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,57 (s, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 2,90 – 2,76 (m, 2H), 2,71 – 2,54 (m, 2H)
89	 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 221,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
90	 N-hidroxi-4-(5,5,5-trifluoropentil)bencimidamida	LCMS m/z 261,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,56 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,36 – 2,19 (m, 2H), 1,72 – 1,60 (m, 2H), 1,55 – 1,43 (m,

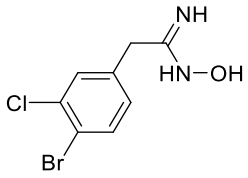
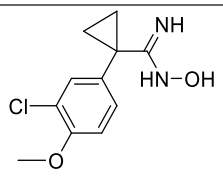
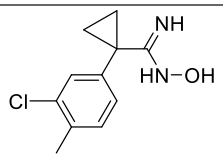
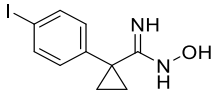
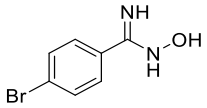
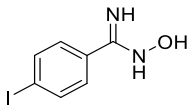
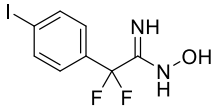
		2H)
91	 4-(2-ciclopropiletil)-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 205,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,53 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 2,67 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 2H), 1,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,75 – 0,63 (m, 1H), 0,44 – 0,34 (m, 2H), 0,10 – -0,01 (m, 2H)
92	 N-hidroxi-1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 303,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,13 (s, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 2H), 1,10 – 1,01 (m, 2H)
93	 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 243,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (s, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 6,94 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 1,29 – 1,09 (m, 2H), 0,99 – 0,81 (m, 2H)
94	 4-(1,1-difluoropentil)-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 243,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 2,28 – 2,10 (m, 2H), 1,33 – 1,26 (m, 4H), 0,89 – 0,80 (m, 3H)
95	 1-(4-butoxifenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 249,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,94 (s, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,92 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,45 – 1,38 (m, 2H), 1,15 – 1,11 (m, 2H), 0,95 – 0,91 (m, 3H), 0,86 – 0,82 (m, 2H)
96	 N-hidroxi-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetimidamida	^1H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,11 (m, 2H), 6,09 – 5,74 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,48 (d, J = 9,3 Hz, 2H)

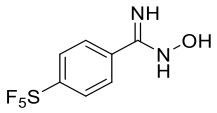
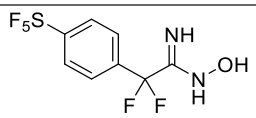
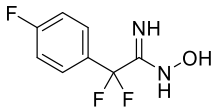
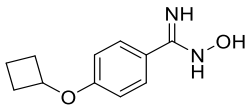
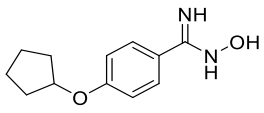
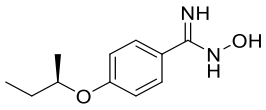
97	 N-hidroxi-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida	^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 – 7,29 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,07 – 5,75 (m, 1H), 4,82 (d, J = 49,2 Hz, 2H), 1,67 – 1,46 (m, 2H), 1,22 – 1,07 (m, 2H)
98	 N-hidroxi-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 277,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 1,38 – 1,24 (m, 2H), 1,10 – 0,98 (m, 2H)
99	 7,7,9,9,9-pentafluoro-N-hidroxinonanimidamida	LCMS m/z 277,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,05 – 1,84 (m, 4H), 1,63 – 1,36 (m, 6H), 1,35 – 1,24 (m, 2H)
100	 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 265,0/267,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,97 (s, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 6,04 (s, 2H)
101	 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 255,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,12 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,39, −96,84.
102	 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 257,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,90 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,25 – 2,09 (m, 2H), 1,35 – 1,23 (m, 4H), 0,88 – 0,80 (m, 3H).
103	 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 271,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,07 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −56,76, −95,71.

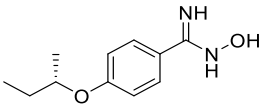
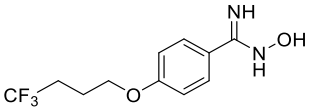
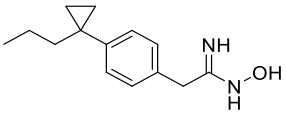
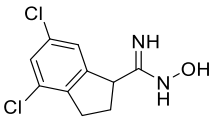
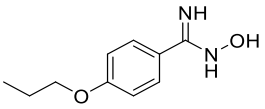
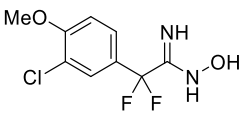
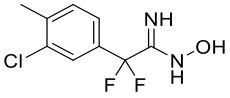
104	 4-(1,1-difluorobutil)-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 229,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,40 – 1,29 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −92,70
105	 4-(benciloxi)-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 243,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (br. s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,17 – 6,85 (m, 2H), 5,71 (br. s, 2H), 5,13 (s, 2H).
139	 1-(4-ciclobutoxifenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 247,4 $(M+H)^+$ (ES^+).
141	 2-(4-ciclopentilfenil)-*N*-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 219,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
144	 1-(4-ciclopropoxifenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 233,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
146	 1-(4-ciclopentilfenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 245,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

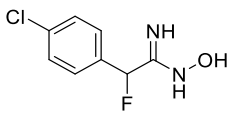
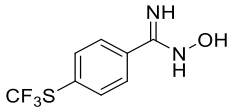
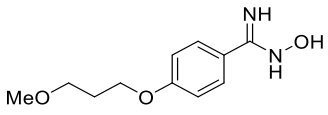
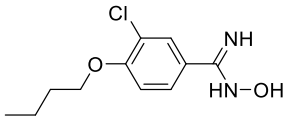
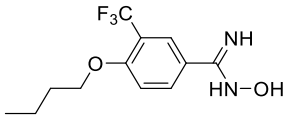
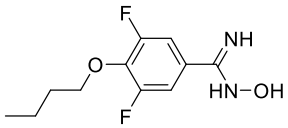
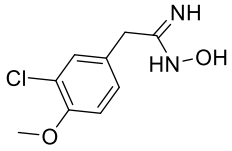
153	 2-(4-ciclobutilfenil)-*N*-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 205,4 $(M+H)^+$ (ES^+).
155	 4-butoxi-3-fluoro-*N*-hidroxibencimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 227,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
157	 3-cloro-*N*-hidroxi-4-propoxibencimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 229,2/231,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
159	 1-(4-ciclobutilfenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 231,4 $(M+H)^+$ (ES^+).
160	 *N*-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)bencimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 206,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
162	 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 263,1/265,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

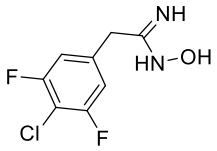
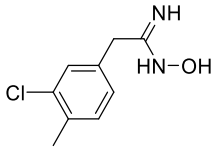
163	 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-*N*-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 237,0/239,0 $(M+H)^+$ (ES^+).
165	 1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 247,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
167	 1-(3-cloro-4-(trifluorometil) fenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 279,0/281,0 $(M+H)^+$ (ES^+).
168	 2-(3-cloro-4-(trifluorometil) fenil)-*N*-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 253,2/255,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
170	 1-(4-bromo-3-clorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 289,1/291,0/293,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

171	 2-(4-bromo-3-clorofenil)-*N*-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 263,1/265,0/267,1 $(M+H)^+$ (ES^+).
173	 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 241,2/243,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
175	 1-(3-cloro-4-metilfenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 225,2/227,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
176	 N-hidroxi-1-(4-yodofenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 303,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (s, 1H), 7,71 – 7,54 (m, 2H), 7,14 – 7,00 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 1,26 – 1,13 (m, 2H), 1,03 – 0,86 (m, 2H)
177	 4-bromo-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 215,2/217,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,73 (s, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 4H), 5,87 (s, 2H)
178	 4-yodo-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 263,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,72 (s, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 5,85 (s, 2H)
179	 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-	LCMS m/z 313,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 6,03 (s,

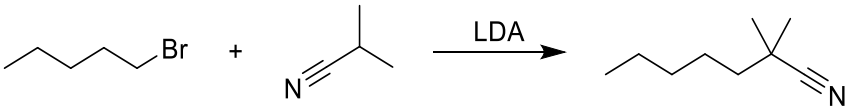
	yodofenil)acetimidamida	2H)
180	 N-hidroxi-4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)bencimidamida	LCMS m/z 263,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,98 (s, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 4H), 6,00 (s, 2H)
181	 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 313,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,09 – 7,93 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,16 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −97,03
182	 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-fluorofenil)acetimidamida	LCMS m/z 205,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −95,04 (d, J = 2,8 Hz), −111,13.
183	 4-ciclobutoxi-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 207,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,52 (s, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 2H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,80 – 4,59 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,13 – 1,94 (m, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 1H)
184	 4-ciclopentiloxi-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 221,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,64 (s, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 6,97 – 6,84 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,89 – 4,76 (m, 1H), 2,04 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,50 (m, 6H)
185	 (R)-4-(sec-butoxi)-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 209,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,54 (s, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,48 – 4,36 (m, 1H), 1,73 – 1,46 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

186	 (S)-4-(sec-butoxi)-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 209,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,67 (s, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 2H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 6,21 (s, 2H), 4,49 – 4,38 (m, 1H), 1,76 – 1,44 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
187	 N-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)bencimidamida	LCMS m/z 263,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (s, 1H), 7,68 – 7,53 (m, 2H), 6,98 – 6,87 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,48 – 2,34 (m, 2H), 2,01 – 1,73 (m, 2H)
188	 N-hidroxi-2-(4-(1-propilciclopropil)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 233,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (s, 1H), 7,17 (s, 4H), 5,33 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 2H), 1,26 – 1,15 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,72 – 0,66 (m, 2H), 0,66 – 0,60 (m, 2H)
189	 4,6-dicloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboximidamida	LCMS m/z 245,1/247,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (s, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,24 – 7,21 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,28 – 2,23 (m, 2H)
190	 N-hidroxi-4-propoxibencimidamida	LCMS m/z 195,3 $(M+H)^+$ (ES^+)
191	 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 251,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,90 (s, 3H)
192	 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-	LCMS m/z 235,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,97 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37

	difluoro-N-hidroxiacetimidamida	(dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 2,36 (s, 3H)
193	 2-(4-clorofenil)-2-fluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 203,1/205,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,53 (s, 1H), 7,66 – 7,28 (m, 4H), 5,86 (d, J = 45,6 Hz, 1H), 5,66 (br. s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ -181,53
194	 N-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)bencimidamida	LCMS m/z 237,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,90 (s, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H)
195	 N-hidroxi-4-(3-metoxipropoxi)bencimidamida	LCMS m/z 225,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,44 (s, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 2H)
216	 4-butoxi-3-cloro-*N*-hidroxibencimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 243,2/245,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
218	 4-butoxi-*N*-hidroxi-3-(trifluorometil)bencimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 277,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
220	 4-butoxi-3,5-difluoro-*N*-hidroxibencimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 245,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
221		LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 215,2/217,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

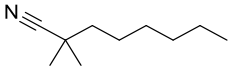
	2-(3-cloro-4-metoxifenil)-*N*-hidroxiacetimidamida	
222	 2-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-*N*-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 221,2/223,2 $(M+H)^+$ (ES^+).
223	 2-(3-cloro-4-metilfenil)-*N*-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 199,2/201,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 57 – 2,2-dimetilheptanonitrilo

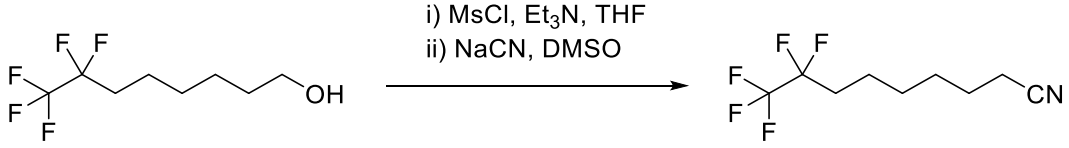


Se disolvió isobutironitrilo (1,4 ml, 16 mmol) en THF (20 ml). Se agregó por goteo LDA (2 M, 8 ml, 16 mmol) a -78 °C y la solución se agitó durante 30 min. Se agregó 1-bromopentano (1,6 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 18 h. Se agregó NH_4Cl sat. ac. (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fase) y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

El siguiente compuesto se sintetizó utilizando el mismo procedimiento

Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
58	 2,2-dimetiloctanonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,53 – 1,46 (m, 2H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 13H), 0,92 – 0,83 (m, 3H)

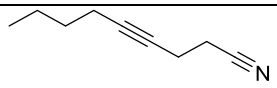
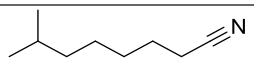
Intermedio 59 – 8,8,9,9,9-pentafluorononanonitrilo



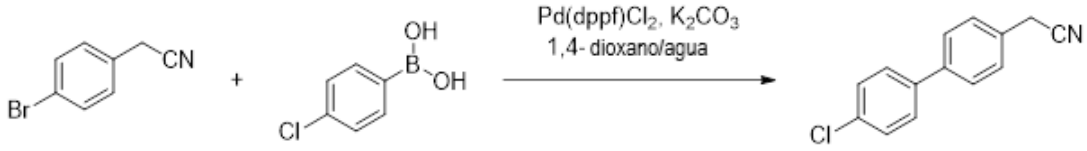
Se agregaron por goteo cloruro de metanosulfonilo (2,6 ml, 34 mmol) y trietilamina (6,3 ml, 45 mmol) a una solución enfriada de 7,7,8,8,8-pentafluorooctan-1-ol (5,00 g, 22,7 mmol) en THF (32 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. (50 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se disolvió en DMSO (32 ml), se agregó cianuro de sodio (3,34 g, 68 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a RT, se diluyó con MTBE (200 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener 8,8,9,9,9-pentafluorononanonitrilo (4,58 g, 18 mmol, 91 % de pureza) como un sólido amarillento que se usó sin purificación adicional.

^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,49 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,18 (tt, J = 18,8, 7,9 Hz, 2H), 1,63 – 1,46 (m, 4H), 1,39 (dq, J = 7,4, 3,4 Hz, 4H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	Estructura/Nombre	Caracterización de datos
60	 no-4-inenitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,69 – 2,61 (m, 2H), 2,50 – 2,44 (m, 2H), 2,22 – 2,14 (m, 2H), 1,46 – 1,31 (m, 4H), 0,93 – 0,82 (m, 3H)
106	 7-metiloctanonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 3H), 1,39 – 1,23 (m, 4H), 1,20 – 1,12 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Intermedio 61 – 2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetonitrilo

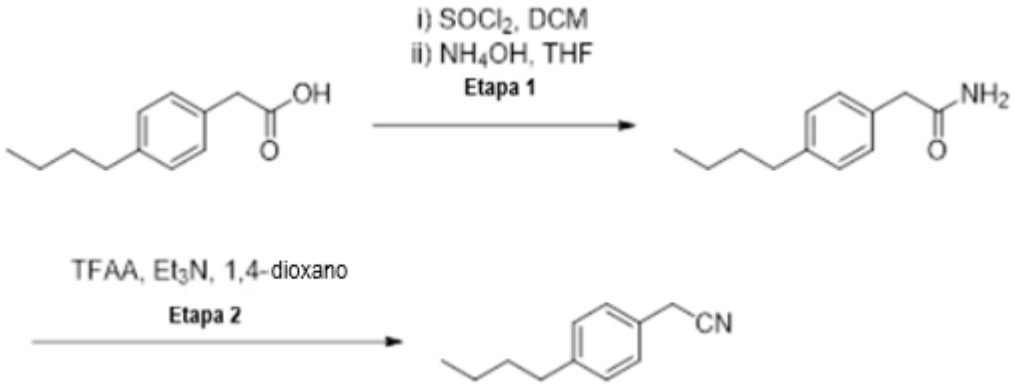


Se agregó aducto de Pd(dppf)Cl_2-DCM (1,31 g, 1,60 mmol) a una mezcla desgasificada de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (3,13 g, 16,0 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (2,50 g, 16,0 mmol) y carbonato de potasio (6,63 g, 48 mmol) en una mezcla de agua (11 ml) y 1,4-dioxano (75 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a RT y se filtró usando un filtro Whatmans GF/F lavando con EtOAc (10 ml). La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para

producir 2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetonitrilo (4,32 g, 13 mmol, 71 % de pureza) como un sólido blanco.

^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,75 – 7,66 (m, 4H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 4,09 (s, 2H).

Intermedio 62 – 2-(4-butilfenil)acetonitrilo



Etapa 1

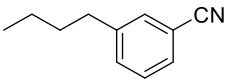
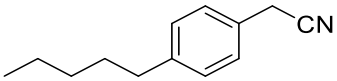
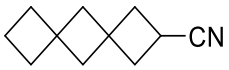
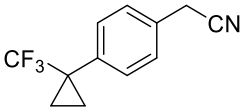
Se agregó cloruro de tionilo (9,1 ml, 125 mmol) a una solución de ácido 2-(4-butilfenil)acético (2,00 g, 10,4 mmol) en DCM (33 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, luego se enfrió a RT. La mezcla se concentró y el residuo se coevaporó con tolueno (2 x 10 ml). El residuo se disolvió en THF (14 ml), se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo una solución de hidróxido de amonio (19,2 ml, 28 % en peso, 135 mmol) durante 10 min. La mezcla se calentó a RT y se agitó durante 2 h más. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron para obtener 2-(4-butilfenil)acetamida (1,90 g, 8,9 mmol, 90 % de pureza) como un sólido blanco apagado. LCMS m/z 192,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,57 – 2,51 (m, 2H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,37 – 1,21 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 2

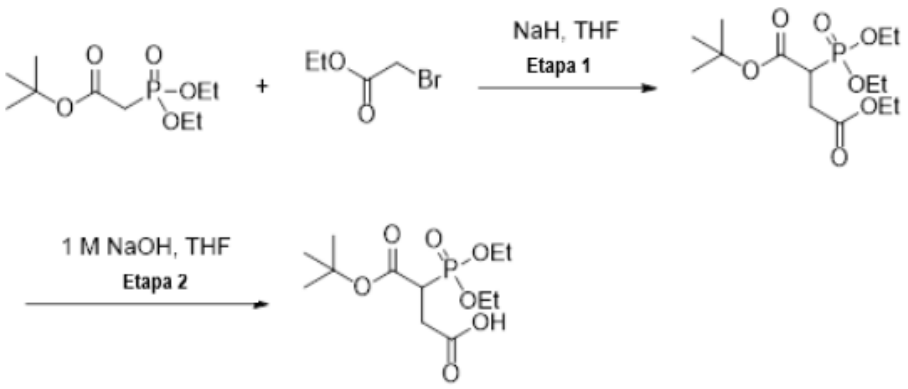
Se agregó por goteo TFAA (5,5 ml, 40 mmol) a una solución de 2-(4-butilfenil)acetamida (1,90 g, 9,93 mmol) y trietilamina (5,5 ml, 40 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua (30 ml), luego se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml),

se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(4-butilfenil)acetonitrilo (1,75 g, 9,85 mmol) como un aceite marrón. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,28 – 7,18 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,36 – 1,22 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
63	 3-butilbenzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 2H), 1,63 – 1,48 (m, 2H), 1,37 – 1,22 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
64	 2-(4-pentilfenil)acetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,27 – 7,19 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 1,64 – 1,48 (m, 2H), 1,36 – 1,21 (m, 4H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H)
65	 dispiro[3,1,3^6,1^4]decano-2-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,24 – 3,13 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,93 – 1,86 (m, 4H), 1,80 – 1,71 (m, 2H)
66	 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,38 – 1,32 (m, 2H), 1,16 – 1,10 (m, 2H)

Intermedio 67 – Ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico



Etapa 1

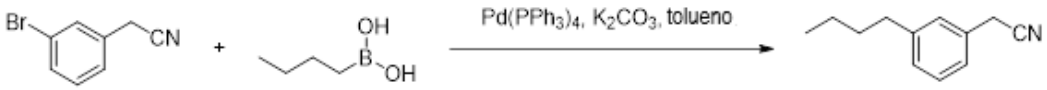
Se agregó en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral, 9,00 g, 225 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil) acetato de terc-butilo (50 ml, 213 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min antes de agregar bromoacetato de etilo (23 ml, 210 mmol) por goteo. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se inactivó con NH_4Cl sat. ac. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener 1-(terc-butil) 4-etilo 2-(dietoxifosforil)succinato (77,1 g, 182 mmol, 80 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 361,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,13 – 4,01 (m, 6H), 3,28 (ddd, J = 23,8, 11,3, 3,9 Hz, 1H), 2,78 (ddd, J = 17,2, 11,3, 8,2 Hz, 1H), 2,64 (ddd, J = 17,1, 8,5, 4,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,28 – 1,21 (m, 6H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 250 ml, 250 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)succinato de 1-(terc-butil) 4-etilo (77,1 g, 182 mmol, 80 % de pureza) en THF (250 ml). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró parcialmente hasta aprox. 250 ml, luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl conc. y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se trituró con hexano (300 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración para obtener ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (53,00 g, 0,15 mol, 90 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS m/z 333,2 $(M+Na)^+$ (ES^+).

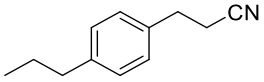
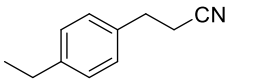
^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (s, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 4H), 3,22 (ddd, J = 23,7, 11,5, 3,7 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J = 17,3, 11,5, 7,6 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J = 17,3, 8,6, 3,7 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,25 (dt, J = 8,3, 7,0 Hz, 6H). ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO-d6) δ 21,88.

Intermedio 68 – 2-(3-butilfenil)acetonitrilo

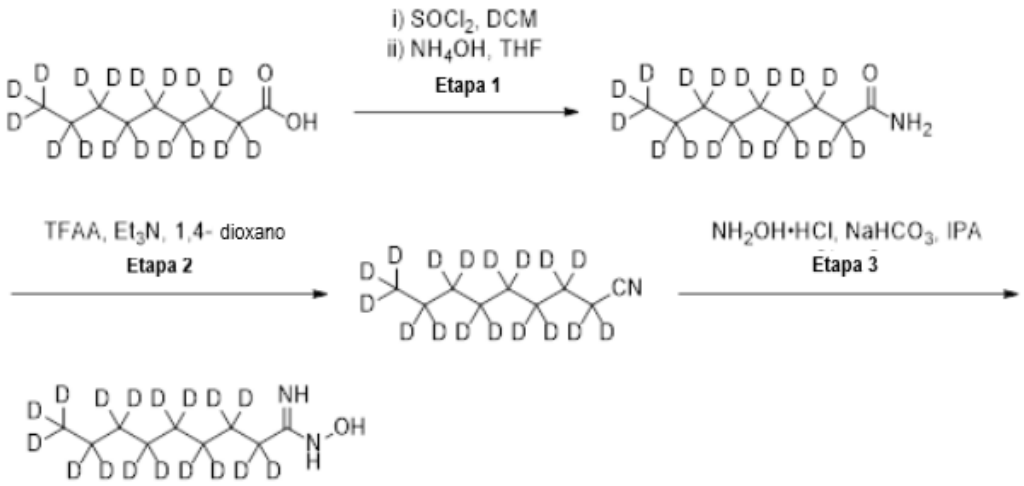


Ácido butilborónico (2,73 g, 26,8 mmol). $Pd(PPh_3)_4$(206 mg, 0,18 mmol) y carbonato de potasio (2,47 g, 17,9 mmol) se agregaron a una solución de 2-(3-bromofenil)acetonitrilo (3,50 g, 17,9 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 10 h, luego a RT durante 18 h. La solución se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexane) para obtener 2-(3-butilfenil)acetonitrilo (2,50 g, 13 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 4,00 (s, 2H), 2,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,63 – 1,46 (m, 2H), 1,31 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
69	 3-(4-propilfenil)propanonitrilo	LCMS m/z 174,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 8,1, 4,4 Hz, 2H), 2,81 – 2,75 (m, 2H), 2,56 – 2,50 (m, 2H), 1,64 – 1,51 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
70	 3-(4-etilfenil)propanonitrilo	LCMS m/z 160,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,84 (dd, J = 8,0, 4,4 Hz, 2H), 2,81 – 2,74 (m, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

Intermedio 71 – N-hidroxinonanimidamida-d17



Etapa 1

Una solución agitada de ácido nonanoico-d17 (1,00 g, 5,70 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se trató por goteo con cloruro de tionilo (2,1 ml, 29 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y luego a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se coevaporó con tolueno (2 x 10 ml). El residuo se recogió en THF (10 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con hidróxido de amonio (ac. al 28 %, 8,0 ml, 57 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró parcialmente y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron para obtener nonanamida-d17 (844 mg, 4,84 mmol) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS m/z 175,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

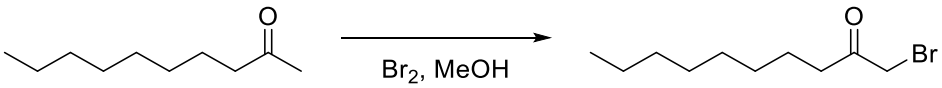
Una suspensión agitada de nonanamida-d17 (844 mg, 4,84 mmol) y trietilamina (2,7 ml, 19 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C se trató con TFAA (2,0 ml, 14 mmol) por goteo. La solución resultante se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (separador de fases) y se concentraron para producir nonanenitrilo-d17 como

un aceite amarillo (1,2 g) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación ni análisis, asumiendo un rendimiento cuantitativo.

Etapa 3

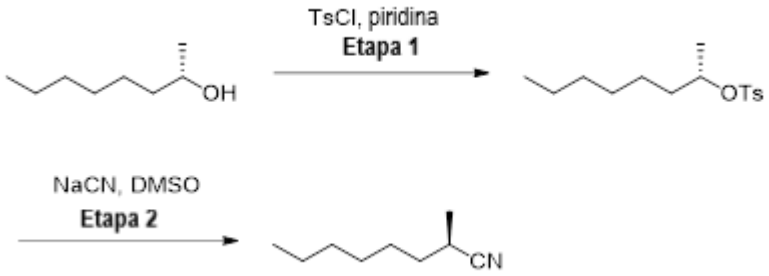
Una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (685 mg, 9,76 mmol) en IPA (10 ml) se trató con bicarbonato de sodio (1,24 g, 14,8 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Una solución de nonanonitrilo-d17 (aprox. Se agregaron por goteo 1,2 g, 4,84 mmol [supuesto]) en IPA (5 ml) y luego la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y se filtró, lavándose con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener N-hidroxinonanimidamida-d17 (1,37 g, 4,84 mmol [supuesto]) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, suponiendo un rendimiento cuantitativo. LCMS m/z 190,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 72 – 1-bromodecan-2-ona



Se agregó por goteo bromo (1,65 ml, 32 mmol) a una solución de decan-2-ona (6,1 ml, 32 mmol) en MeOH (23 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h y luego se agregó carbonato de potasio acuoso (1 M, 100 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con carbonato de potasio (1 M, 2 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (150 ml) y ácido sulfúrico (1 M, 100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac. (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener 1-bromodecan-2-ona (7,50 g, 31,5 mmol) como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,33 (s, 2H), 2,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 2H), 1,28 – 1,21 (m, 10H), 0,89 – 0,83 (m, 3H).

Intermedio 73 – (R)-2-metiloctanonitrilo



Etapa 1

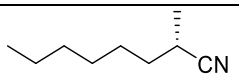
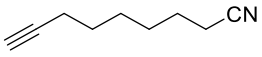
Se agregó en porciones p-TsCl (8,1 g, 42 mmol) a una mezcla de (S)-octan-2-ol (5,0 g, 38 mmol) en piridina (11 ml) a -5 °C. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 18 h. La mezcla se inactivó con hielo y luego se agregó agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (3 x 100 ml), agua (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para producir (S)-octan-2-il 4-metilbencenosulfonato (9,86 g, 33 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,56 – 1,37 (m, 2H), 1,25 – 0,95 (m, 11H), 0,83 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2

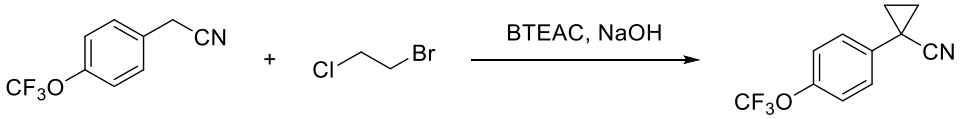
Se agregó cianuro de sodio (1,78 g, 36,2 mmol) a una solución de (S)-octan-2-il 4-metilbencenosulfonato (9,86 g, 33 mmol) en DMSO (50 ml) a 50 °C. La mezcla se agitó durante 18 h a 50 °C y se enfrió a RT. Se agregó agua (500 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener (R)-2-metiloctanonitrilo (3,47 g, 22 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,67 – 2,53 (m, 1H), 1,70 – 1,12 (m, 13H), 0,97 – 0,81 (m, 3H),1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,56 – 1,37 (m, 2H), 1,25 – 0,95 (m, 11H), 0,83 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**

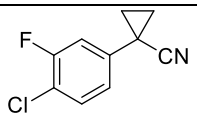
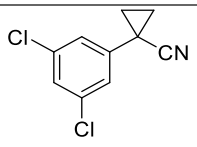
74	 (S)-2-metiloctanonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,70 – 2,52 (m, 1H), 1,74 – 1,23 (m, 13H), 0,98 – 0,78 (m, 3H)
75	 no-8-inenitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,75 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (td, J = 6,9, 2,7 Hz, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 4H).

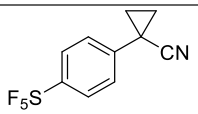
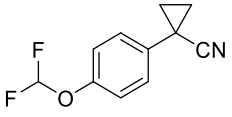
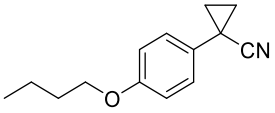
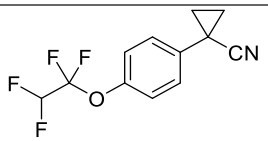
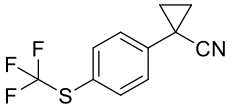
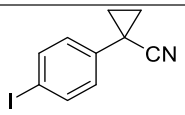
Intermedio 76 – 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



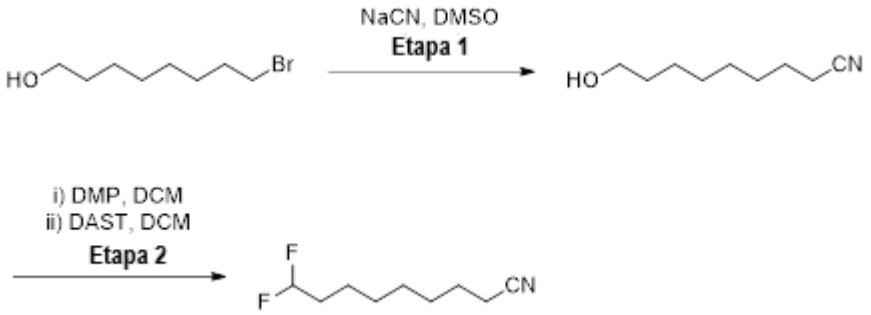
Se agregó por goteo una solución de NaOH (5,97 g, 149 mmol) en agua (8 ml) a una mezcla de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo (5,00 g, 25 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (3,1 ml, 37,3 mmol) y cloruro de bencil(trietil)amonio (113 mg, 0,5 mmol) a 50 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h, luego a RT durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 M HCl (2 x 100 ml), agua (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (5,42 g, 21 mmol, 86 % de pureza) como un aceite de naranja. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 1,84 – 1,70 (m, 2H), 1,51 – 1,36 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
77	 1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,62 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 10,7, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,66 – 1,52 (m, 2H)
107	 1-(3,5-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 1,83 – 1,78 (m, 2H), 1,68 – 1,63 (m, 2H)

108	 1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,98 – 7,85 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,99 – 1,77 (m, 2H), 1,75 – 1,56 (m, 2H)
109	 1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47 – 6,98 (m, 5H), 1,78 – 1,70 (m, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 2H)
110	 1-(4-butoxifenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,97 – 6,89 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 4H), 1,48 – 1,37 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
111	 1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 5,91 (tt, J = 53,1, 2,9 Hz, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,48 – 1,36 (m, 2H)
112	 1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H)
196	 1-(4-yodofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 – 7,62 (m, 2H), 7,25 – 7,08 (m, 2H), 1,91 – 1,67 (m, 2H), 1,54 – 1,40 (m, 2H)

Intermedio 78 – 9,9-difluorononanonitrilo



Etapa 1

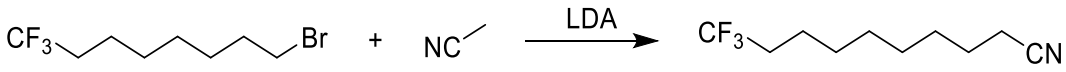
Se agregó cianuro de sodio (0,84 g, 17,2 mmol) a una solución de 8-bromooctan-1-ol (3,00 g, 14,4 mmol) en DMSO (24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 ha RT, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 9-hidroxinonanonitrilo (1,45 g, 9,1 mmol) como un aceite traslúcido. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,38 (td, J = 6,5, 5,1 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 1,47 – 1,21 (m, 10H).

Etapa 2

Se agregó DMP (5,54 g, 13,1 mmol) en porciones a una solución de 9-hidroxinonanonitrilo (1,45 g, 9,1 mmol) en DCM (14 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ sat. ac. (15 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. ac. (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 9-oxononanonitrilo, que se diluyó directamente en DCM (35 ml) y luego se enfrió a 0 °C. Se agregó por goteo trifluoruro de dietilaminoazufre (2,46 ml, 18,6 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. hasta un pH de 7. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 9,9-difluorononanonitrilo (0,490 g, 2,5 mmol, 90 % de pureza) como un aceite amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

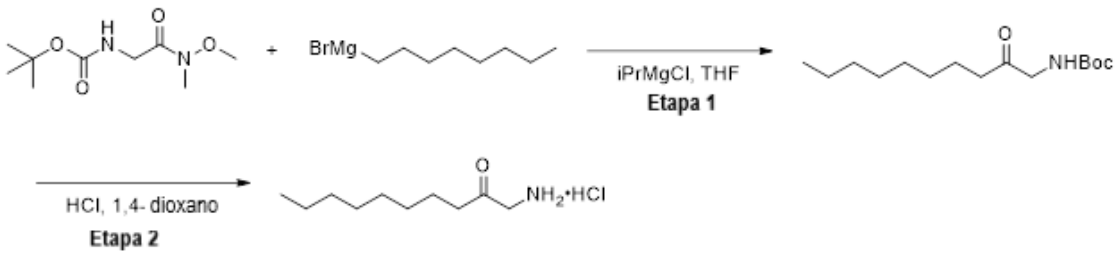
6,05 (tt, J = 56,9, 4,5 Hz, 1H), 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,89 – 1,69 (m, 2H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 1,46 – 1,18 (m, 8H).

Intermedio 79 – 10,10,10-trifluorodecanonitrilo



Se agregó n-butillitio (1,6 M en hexanos, 12 ml, 19 mmol) a una solución de diisopropilamina (2,8 ml, 19 mmol) en THF (19 ml) a –78 °C. La solución se agitó durante 15 min a 0 °C y luego se enfrió a –78 °C. Se agregó una solución de acetonitrilo (1,0 ml, 19 mmol) en THF (16 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C. Se agregó 8-bromo-1,1,1-trifluorooctano (4,8 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 20 h, luego se inactivó con solución de sat. ac. de NH_4Cl (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 2H), 1,60 – 1,42 (m, 3H), 1,41 – 1,22 (m, 9H).

Intermedio 80 – Clorhidrato de 1-aminodecan-2-ona



<u>Etapa 1</u>

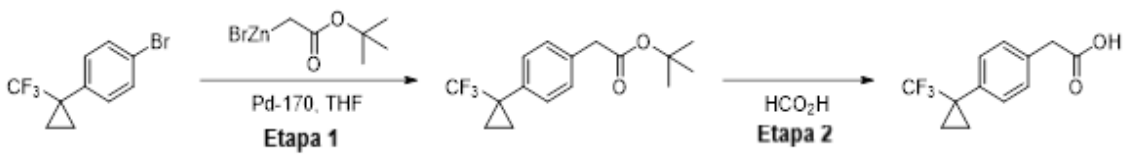
Se agregó por goteo cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 33 ml, 66 mmol) a una suspensión de (2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (14,5 g, 66 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C. Se agregó por goteo bromuro de octilmagnesio (2 M en THF, 42 ml, 84 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con 1 M HCl (100 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en

gel de sílice (0-40 % de MTBE/isohexano) para obtener (2-oxodecilo) carbamato de terc-butilo (16,5 g, 55 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,02 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,49 – 1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,27 – 1,19 (m, 10H), 0,93 – 0,80 (m, 3H).

Etapa 2

Se agregó por goteo HCl (4 M en 1,4-dioxano, 46 ml, 0,18 mol) a una solución de carbamato de terc-butilo (2-oxodecilo) (16,5 g, 56 mmol, 90 % de pureza) en 1,4-dioxano (100 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 18 horas a RT. Se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 18 ml, 72 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más a RT. La mezcla se concentró para obtener clorhidrato de 1-aminodecan-2-ona (13,0 g, 53 mmol, 85 % de pureza) como un sólido marrón pálido que se usó sin purificación adicional. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,98 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,53 – 2,48 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,34 – 1,15 (m, 10H), 0,95 – 0,75 (m, 3H).

Intermedio 81 – Ácido 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acético



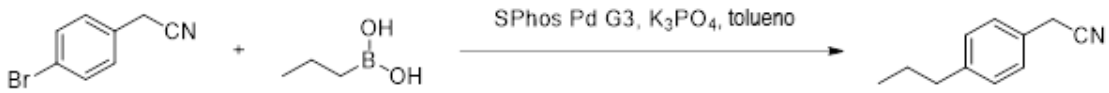
Etapa 1

Una solución de 1-bromo-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benceno (1,00 g, 3,77 mmol) y Pd-170 (50 mg, 75 µmol) en THF (20 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó por goteo una solución de bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,45 M en THF, 9,2 ml). La de reacción se agitó a RT durante 1,5 h, luego se calentó hasta 75°C y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a RT y se vertió en agua (20 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo (0,653 g, 2,2 mmol) como un aceite amarillo claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,35 – 1,30 (m, 2H), 1,14 – 1,08 (m, 2H).

Etapa 2

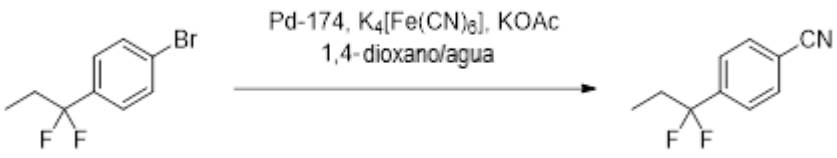
Una mezcla de 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo (0,653 g, 2,2 mmol) y ácido fórmico (4,1 ml, 109 mmol) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se coevaporó con tolueno (2 x 10 ml) para producir ácido 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acético (0,625 g, 2,1 mmol, 84 % de pureza) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,36 – 1,29 (m, 2H), 1,14 – 1,07 (m, 2H).

Intermedio 113 – 2-(3-propilfenil)acetonitrilo



Se cargó un matraz con 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (1,5 g, 7,7 mmol), ácido propilborónico (1,0 g, 11 mmol) y fosfato de potasio (3,2 g, 15 mmol) y SPhos Pd G3 (0,12 g, 0,15 mmol). El matraz se evacuó/rellenó con nitrógeno (3x). Se agregó tolueno (20 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h, luego se enfrió a RT, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(4-propilfenil)acetonitrilo (0,98 g, 5,8 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

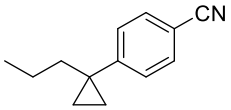
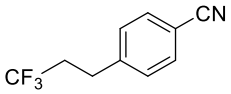
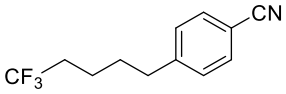
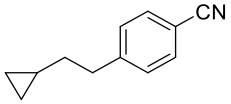
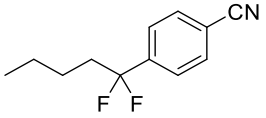
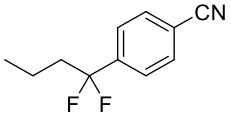
Intermedio 114 – 4-(1,1-difluoropropil)benzonitrilo



Una mezcla de acetato de potasio (209 mg, 2,1 mmol), ferrocianuro de potasio (783 mg, 2,1 mmol) y 1-bromo-4-(1,1-difluoropropil)benceno (1,00 g, 4,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se rociaron con nitrógeno durante 10 min antes de la adición de Pd-174 (153 mg, 210 µmol). Se continuó el rociado durante 2 min más y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a RT y se vertió en agua

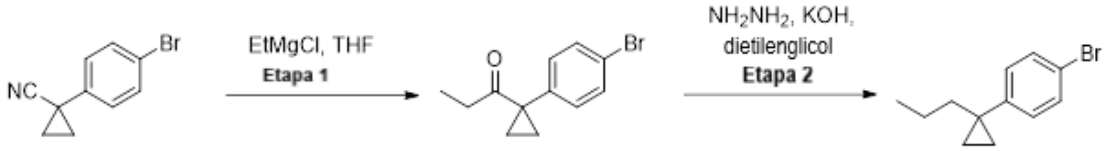
(50 ml) y se extrajo con EtOAc (35 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 4-(1,1-difluoropropil)benzonitrilo (0,780 g, 3,3 mmol, 77 % de pureza) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 – 7,96 (m, 2H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 2,25 (tq, J = 17,0, 7,4 Hz, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	Estructura/Nombre	Caracterización de datos
115	 4-(1-propilciclopropil)benzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,75 – 7,71 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 1,62 – 1,55 (m, 2H), 1,26 – 1,16 (m, 2H), 0,85 – 0,75 (m, 7H)
116	 4-(3,3,3-trifluoropropil)benzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 2H), 2,72 – 2,58 (m, 2H)
117	 4-(5,5,5-trifluoropentil)benzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 – 7,69 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,37 – 2,17 (m, 2H), 1,66 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,48 (tt, J = 9,6, 6,3 Hz, 2H)
118	 4-(2-ciclopropiletil)benzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,78 – 2,71 (m, 2H), 1,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,73 – 0,61 (m, 1H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,08 – -0,03 (m, 2H)
119	 4-(1,1-difluoropentil)benzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,31 – 2,14 (m, 2H), 1,36 – 1,23 (m, 4H), 0,89 – 0,80 (m, 3H)
120		^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 2,29 – 2,12 (m, 2H), 1,41 – 1,28 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4

	4-(1,1-difluorobutil)benzonitrilo	Hz, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −94,17

Intermedio 121 – 1-bromo-4-(1-propilciclopropil)benceno



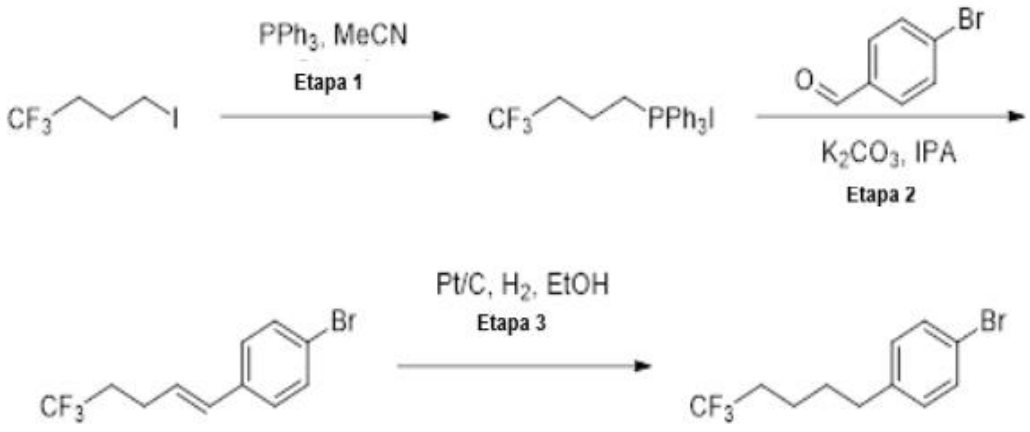
Etapa 1

Se agregó por goteo una solución de cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 14 ml, 28 mmol) a una solución de 1-(4-bromofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (5,00 g, 22,5 mmol) en THF (40 ml) a RT. A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NH_4Cl sat. ac. (75 ml). Se agregó H_2SO_4 diluido (1 M, 15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)propan-1-ona (4,61 g, 18,2 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 2,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,50 – 1,42 (m, 2H), 1,17 – 1,10 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2

Una solución de 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)propan-1-ona (4,61 g 18,2 mmol), hidrato de hidrazina (2,7 ml, 54,6 mmol) e hidróxido de potasio (3,07 g, 54,6 mmol) en dietilenglicol (35 ml) se calentó a 200 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a RT y se vertió en agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 1-bromo-4-(1-propilciclopropil)benceno (3,73 g, 15 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 1,55 – 1,49 (m, 2H), 1,26 – 1,15 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,75 – 0,71 (m, 2H), 0,71 – 0,66 (m, 2H).

Intermedio 122 – 1-bromo-4-(5,5,5-trifluoropentil)benceno



Etapa 1

Una mezcla de 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano (2,7 ml, 21 mmol) y trifenilfosfano (5,50 g, 21 mmol) en MeCN (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró. El residuo se suspendió en tolueno (15 ml) y se agitó a 85 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió a RT y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con tolueno (2 x 20 ml) para obtener yoduro de trifenil(4,4,4-trifluorobutil)fosfonio (10,5 g, 19 mmol, 90 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS m/z 373,0 $(M-I)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 – 7,80 (m, 9H), 7,80 – 7,68 (m, 6H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,05 – 1,83 (m, 2H).

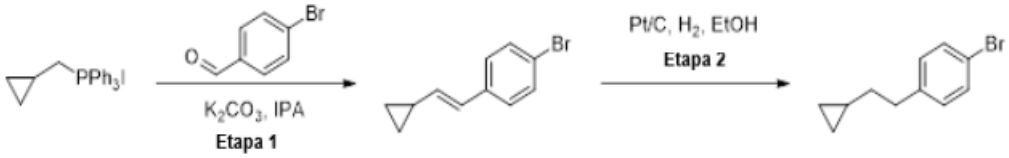
Etapa 2

Se agregó carbonato de potasio (4,66 g, 33,7 mmol) a una solución de 4-bromobenzaldehído (3,40 g, 18,3 mmol) y yoduro de trifenil(4,4,4-trifluorobutil)fosfonio (10,2 g, 18,3 mmol, 90 % de pureza) en API (100 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró. El sólido resultante se suspendió en DCM (100 ml), se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de DCM/isohexano para obtener (E)-1-bromo-4-(5,5,5-trifluoropent-1-en-1-il)benceno (4,81 g, 16 mmol) como un aceite claro e incoloro como una mezcla 83:17 de isómeros. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 6,53 – 6,47 (m, 1H), 6,36 – 6,31 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 4H) [los datos corresponden al isómero (E)].

Etapa 3

Una suspensión de (E)-1-bromo-4-(5,5,5-trifluoropent-1-en-1-il)benceno (4,81 g, 16 mmol) y 1 % de Pt/C (50 % húmedo, 950 mg) en EtOH (75 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 % isohexano) para obtener 1-bromo-4-(5,5,5-trifluoropentil)benceno (4,33 g, 14 mmol, 90 % de pureza) como un líquido claro e incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 – 2,18 (m, 2H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 2H).

Intermedio 123 – 1-bromo-4-(2-ciclopropiletil)benceno



Etapa 1

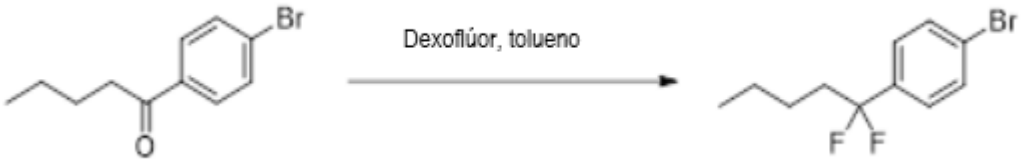
Se agregó carbonato de potasio (5,70 g, 41,2 mmol) a una solución de 4-bromobenzaldehído (4,05 g, 21,9 mmol) y yoduro de trifenil(ciclopropilmetil)fosfonio (9,72 g, 21,9 mmol) en IPA (100 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró. El sólido resultante se suspendió en DCM (100 ml), se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de DCM/isohexano para obtener (E)-1-bromo-4-(2-ciclopropilvinil)benceno (4,28 g, 18 mmol) como un sólido blanco como una mezcla 76:24 de isómeros. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 6,44 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 15,9, 9,1 Hz, 1H), 1,63 – 1,46 (m, 1H), 0,87 – 0,74 (m, 2H), 0,58 – 0,46 (m, 2H) [la información corresponde al isómero (E)].

Etapa 2

Una suspensión de (E)-1-bromo-4-(2-ciclopropilvinil)benceno (4,28 g, 18 mmol) y 1 % de Pt/C (50 % húmedo, 800 mg) en EtOH (60 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 6 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 %

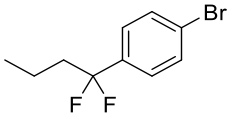
isohexano) para obtener 1-bromo-4-(2-ciclopropiletil)benceno (4,46 g, 12 mmol, 61 % de pureza) como un líquido claro e incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 2,68 – 2,58 (m, 2H), 1,49 – 1,44 (m, 1H), 0,90 – 0,81 (m, 1H), 0,72 – 0,59 (m, 1H), 0,43 – 0,29 (m, 2H), 0,09 – -0,03 (m, 2H).

Intermedio 124 – 1-bromo-4-(1,1-difluoropentil)benceno

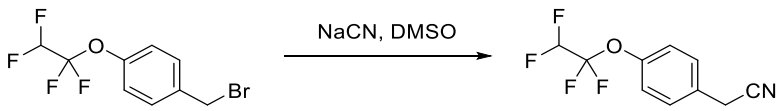


Se cargó un matraz de PTFE con 1-(4-bromofenil)pentan-1-ona (2,50 g, 10,4 mmol). Se agregó por goteo a temperatura ambiente desoxofluor (50 % en peso en tolueno, 19 ml, 52 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió a RT y se vertió en $NaHCO_3$ sat. ac. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 1-bromo-4-(1,1-difluoropentil)benceno (1,96 g, 7,2 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 1,37 – 1,23 (m, 4H), 0,90 – 0,81 (m, 3H).

El siguiente compuesto se sintetizó utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	Estructura/Nombre	Caracterización de datos
125	 1-bromo-4-(1,1-difluorobutil)benceno	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,25 – 2,07 (m, 2H), 1,39 – 1,27 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −92,91.

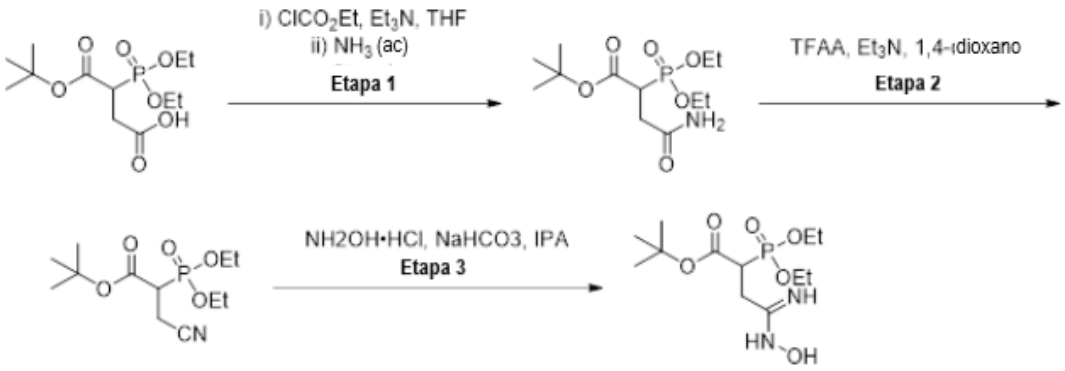
Intermedio 126 – 2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetonitrilo



Se agregó cianuro de sodio (1,54 g, 31,4 mmol) a una solución de 1-(bromometil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (6,00 g, 20,9 mmol) en DMSO (30 ml) y se la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h, luego se enfrió a RT y se agitó durante

18 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua/salmuera 1:1 v/v (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua/salmuera 1:1 v/v (2 x 150 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua/salmuera 1:1 v/v (150 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener 2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetonitrilo (4,76 g, 20 mmol) como un aceite amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,91 (tt, J = 53,0, 2,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H).

Intermedio 127 – 2-(dietoxifosforil)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de terc-butilo



Etapa 1

Se agregó por goteo cloroformiato de etilo (8,1 ml, 85 mmol) a una solución de ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (25,0 g, 80,6 mmol) y trietilamina (12,0 ml, 86 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se agregaron más trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) y cloroformiato de etilo (2,0 ml, 21 mmol). Después de 1 h, se agregó por goteo amoníaco (acuoso al 30 %, 25 ml, 0,39 mol). La mezcla se agitó durante 1 h a RT, luego se concentró a aprox. 50 ml. La mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl sat. ac. (400 ml), salmuera (400 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se trituró con MTBE (200 ml) y el sólido resultante se aisló por filtración para obtener 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (10,66 g, 34 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 254,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 4H), 3,21 (ddd, J = 23,3, 11,5, 3,4 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J = 16,3, 11,5, 7,2 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 16,4, 9,6, 3,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (q, J = 7,2 Hz, 6H). ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO-d6) δ 23,19.

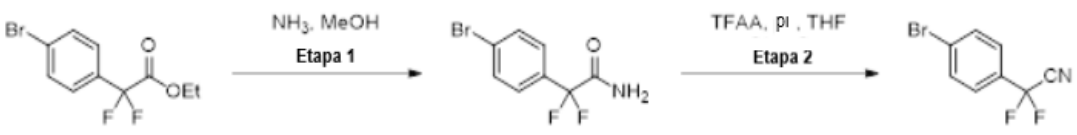
Etapa 2

Se agregó anhídrido trifluoroacético (17,9 ml, 129 mmol) en porciones a 0 °C a una solución agitada de 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (12,85 g, 41,6 mmol) y trietilamina (18,0 ml, 129 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml). La reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 60 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y la mezcla se concentró parcialmente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener 3-ciano-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (6,63 g, 22 mmol) como un aceite marrón. LCMS m/z 236,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,14 – 4,03 (m, 4H), 3,59 (ddd, J = 23,8, 8,1, 5,9 Hz, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,29 – 1,22 (m, 6H).

Etapa 3

Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (2,30 g, 33,1 mmol) y bicarbonato de sodio (2,78 g, 33,1 mmol) en 2-propanol (45 ml) se agitó durante 15 min antes de 3-ciano-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (6,63 g, 22,1 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se filtró. El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MeOH/DCM) para obtener 2-(dietoxifosforil)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de terc-butilo (4,83 g, 15 mmol) como un sólido verde pálido ceroso. LCMS m/z 325,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,93 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,10 – 3,96 (m, 4H), 3,25 (ddd, J = 23,0, 11,8, 3,1 Hz, 1H), 2,57 (ddd, J = 15,9, 11,7, 6,8 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J = 15,9, 10,2, 3,1 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (q, J = 7,0 Hz, 6H).

Intermedio 128 – 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetonitrilo



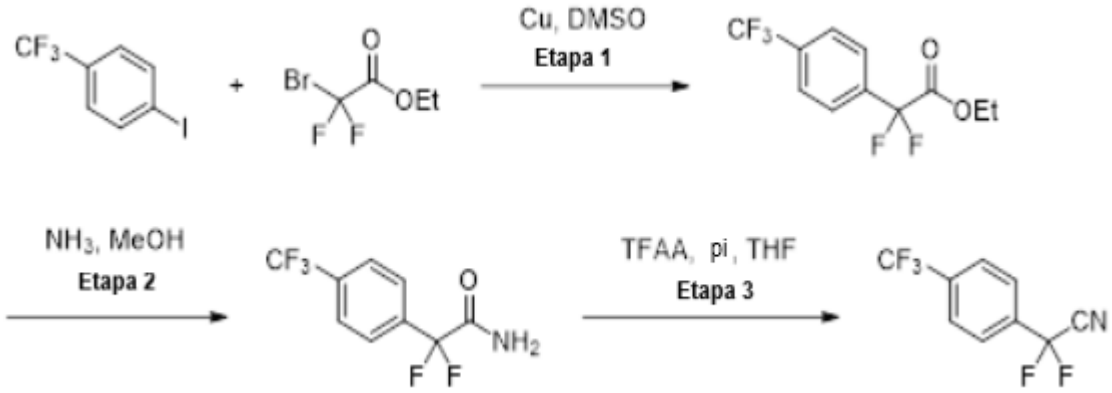
Etapa 1

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (3,5 g, 13 mmol) y amoníaco (7 M en metanol, 20 ml, 0,92 mol) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró para obtener 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetamida (3,0 g, 10 mmol, 90 % de pureza) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (s, br. 1H), 8,05 (s, br. 1H), 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,57 – 7,47 (m, 2H).

Etapa 2

Se agregó por goteo TFAA (1,2 ml, 8,6 mmol) a una solución de 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetamida (2,0 g, 7,2 mmol, 90 % de pureza) y piridina (1,7 ml, 22 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar a RT y se agitó durante 20 min más. La mezcla se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetonitrilo (1,9 g, 7,2 mmol, 90 % de pureza) como un aceite naranja pálido claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,82 - 7,73 (m, 2H).

Intermedio 129 – 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo



Etapa 1

Se agregaron 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (8,0 ml, 54,4 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (7,0 ml, 54,4 mmol) a una suspensión de cobre (8,99 g, 142 mmol) en DMSO (100 ml). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a RT y se vertió en NH_4Cl sat. ac. (200 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(200 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MTBE/isohexano) para obtener 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetato (13,17 g, 45 mmol, 92 % de pureza) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,64, −102,28.

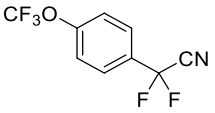
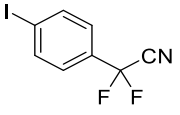
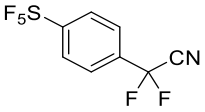
Etapa 2

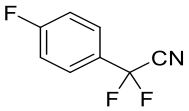
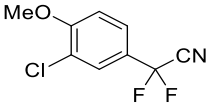
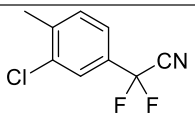
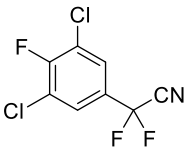
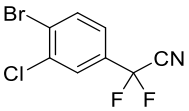
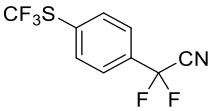
Preparado según el procedmiento descrito para el Intermedio 128, Etapa 1 a partir de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (8,00 g, 29,8 mmol) para producir 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,25 g, 22 mmol) como un sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,47 (br. s, 1H), 8,12 (br. s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,49, −102,79.

Etapa 3

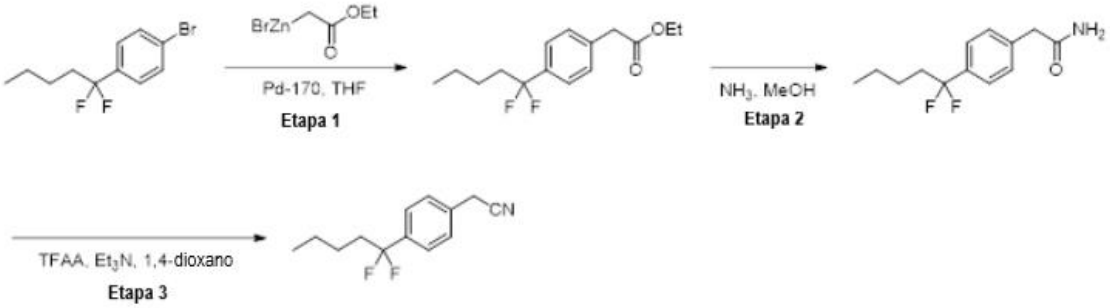
Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 128, Etapa 2 a partir de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,25 g, 22 mmol) para producir 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (3,35 g, 15 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,90, −83,33.

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
130	 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 – 7,90 (m, 2H), 7,73 – 7,56 (m, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −56,82, −81,95
197	 2,2-difluoro-2-(4-yodofenil)acetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 – 7,97 (m, 2H), 7,65 – 7,51 (m, 2H)
198	 2,2-difluoro-2-(4-(pentafluoro-λ^6-	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 – 8,17 (m, 2H), 8,14 – 8,05 (m, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −83,43

	sulfaneil)fenil)acetonitrilo	
199	 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 – 7,82 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −81,05 (d, J = 3,6 Hz), −105,97
200	 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 – 7,87 (m, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H)
201	 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 – 7,88 (m, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H)
202	 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 – 7,95 (m, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −82,95 (d, J = 3,3 Hz), −109,72
203	 2-(4-bromo-3-clorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,19 – 8,12 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,4, 2,3, 1,1 Hz, 1H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −83,06
204	 2,2-difluoro-2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)acetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 – 7,97 (m, 4H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −41,22, −82,99.

Intermedio 131 – 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetonitrilo



Etapa 1

Una solución de 1-bromo-4-(1,1-difluoropentil)benceno (1,00 g, 3,80 mmol) y Pd-170 (51 mg, 76 µmol) en THF (20 ml) se burbujeó durante 10 minutos con nitrógeno. Se agregó por goteo bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (0,34 M en THF, 25 ml, 8,4 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 16 h, luego se enfrió a RT y se vertió en agua (20 ml). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetato de etilo (0,651 g, 2,4 mmol) como un aceite amarillo claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,34 – 1,25 (m, 4H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,87 – 0,81 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −92,45.

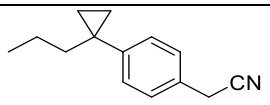
Etapa 2

Se cargó un vial de microondas Biotage grande con 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetato de etilo (0,65 g, 2,4 mmol) y amoníaco (7 M en MeOH, 6,9 ml, 48 mmol). El vial se selló y se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró. El recipiente se recargó con amoniaco (7 M en MeOH, 6,9 ml, 48 mmol) y se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetamida (0,471 g, 1,9 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 242,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,25 – 2,09 (m, 2H), 1,35 – 1,25 (m, 4H), 0,88 – 0,81 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −92,25.

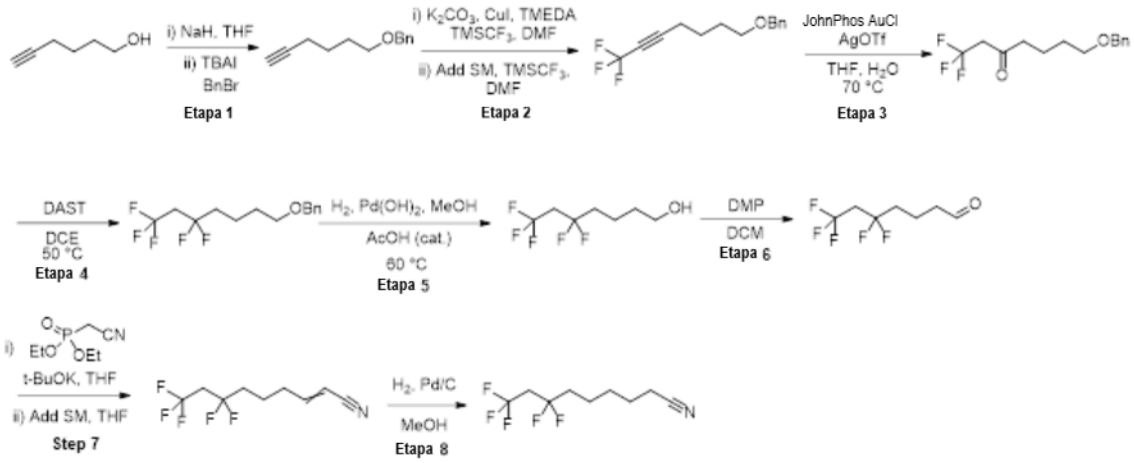
Etapa 3

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 62, Etapa 2 a partir de 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetamida (0,471 g, 1,9 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % 0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetonitrilo (0,394 g, 1,7 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,34 – 1,22 (m, 4H), 0,90 – 0,80 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −92,67.

El siguiente compuesto se sintetizó utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
205	 2-(4-(1-propilciclopropil)fenil)acetonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,30 – 7,22 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 1,55 – 1,49 (m, 2H), 1,26 – 1,14 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,75 – 0,70 (m, 2H), 0,69 – 0,64 (m, 2H)

Intermedio 132 – 7,7,9,9,9-pentafluorononanonitrilo



Etapa 1

Se agregó una suspensión de NaH en aceite mineral (60 % en peso, 16 g, 408 mmol) a una solución de hex-5-in-1-ol (40 g, 408 mmol) en THF (340 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó hasta que disminuyó la efervescencia. Se agregaron yoduro de tetrabutilamonio (12,6 g, 34 mmol) y bromuro de bencilo (58,2 g, 340 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla de reacción se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $mgSO_4$, se filtraron y el filtrado

se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (120 g de sílice, 10-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener ((hex-5-in-1-iloxi)metil)benceno (70 g, 372 mmol, 91 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 189,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

Una mezcla de CuI (15,2 g, 79,8 mmol), K_2CO_3 (36 g, 266 mmol) y *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiletilendiamina (9,4 g, 79,8 mmol) en dimetilformamida (540 ml) se se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de aire seco durante 15 min. Se agregó $TMSCF_3$ (15,2 g, 106 mmol) y la mezcla de color verde oscuro resultante se agitó durante 5 min más, luego se enfrió a 0 °C. Una solución de ((hex-5-in-1-iloxi)metil)benceno (10 g, 53,2 mmol) y $TMSCF_3$ (15,2 g, 106 mmol) en dimetilformamida (540 ml), enfriada previamente a 0 °C, se agregó luego en una porción. Después de 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h en una atmósfera de aire seco. Luego se agregó agua y la mezcla se extrajo con Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre $mgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (120 g de sílice, 10-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener (((7,7,7-trifluorohept-5-in-1-il)oxi)metil)benceno (6,8 g, 26,5 mmol, 50 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método A) m/z 274,4 $(M+NH_4)^+$ (ES^+).

Etapa 3

A una solución de (((7,7,7-trifluorohept-5-in-1-il)oxi)metil)benceno (2,5 g, 9,8 mmol) en una mezcla de THF (13,5 ml) y H_2O (1,5 ml) se agregó JohnPhos AuCl (CAS: 854045-93-5) (265 mg, 0,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (128 mg, 0,5 mmol) y el vial se envolvió con papel de aluminio y se calentó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice, 10-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 7-(benciloxi)-1,1,1-trifluoroheptan-3-ona (2,0 g, 7,3 mmol, 75 %) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método A) m/z 275,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 4

Una solución de 7-(benciloxi)-1,1,1-trifluoroheptan-3-ona (6,0 g, 21,9 mmol) y DAST (50 g, 313 mmol) en DCE (60 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice, 10-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener (((5,5,7,7,7-pentafluoroheptil)oxi)metil)benceno (5,5 g, 18,6 mmol, 85 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,39-7,25 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,81-2,62 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 4H). ^{19}F nMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -61,93 (t, *J* = 8,9 Hz), -95,16 (q, *J* = 8,9 Hz).

Etapa 5

A una solución de (((5,5,7,7,7-pentafluoroheptil)oxi)metil)benceno (7,0 g, 23,6 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó catalizador de $Pd(OH)_2$/C al 5 % (50 % en peso en agua, 3,5 g) y AcOH (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche en una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C para obtener 5,5,7,7,7-pentafluoroheptan-1-ol (4,8 g, 23,3 mmol, 98 %) como un aceite amarillo pálido, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6

A una solución de 5,5,7,7,7-pentafluoroheptan-1-ol (4,8 g, 23,3 mmol) en diclorometano (80 ml) se agregó peryodinano de Dess-Martin (14,8 g, 35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso (100 ml), se diluyó con diclorometano (50 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 60 ml) y salmuera, se secaron sobre $mgSO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, 10-50 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 5,5,7,7,7-pentafluoroheptanal (3,6 g, 17,6 mmol, 75 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,78 (s, 1H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H).

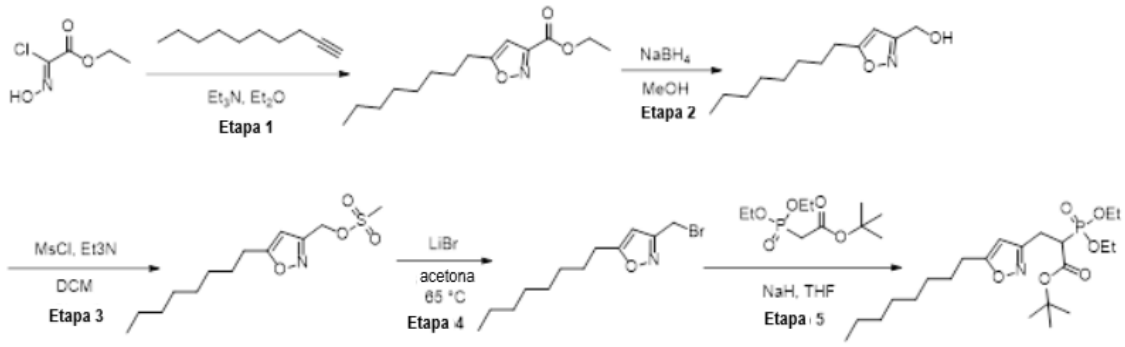
Etapa 7

Se agregó por goteo solución de *terc*-butóxido de potasio en THF (20 % en peso, 15,0 g, 26,4 mmol) a una solución de cianometilfosfonato de dietilo (4,7 g, 26,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió a 0 °C y se agregó una solución de 5,5,7,7,7-pentafluoroheptanal (3,6 g, 17,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, 10-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 7,7,9,9,9-pentafluorononon-2-enenitrilo (3,5 g, 15,4 mmol, 88 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,75-6,63 (m, 0,4H), 6,52-6,41 (m, 0,6H), 5,43-5,32 (m, 1H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H). Mezcla de isómeros *E*/*Z.*

Etapa 8

Se agitó una mezcla de 7,7,9,9,9-pentafluorononon-2-enonitrilo (3,5 g, 15,4 mmol) y Pd/C al 20 % (50 % en peso en agua, 700 mg) en EtOAc (30 ml) a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C para obtener 7,7,9,9,9-pentafluorononanonitrilo (3,1 g, 13,5 mmol, 88 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,82-2,64(m, 2H), 2,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,06-1,89 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 4H). ^{19}F nMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -61,97 (t, *J* = 8,9 Hz), -95,23 (q, *J* = 8,9 Hz).

Intermedio 133: 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octilisoxazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo



Etapa 1

A una solución de 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (2,00 g, 13,2 mmol) y dec-1-ino (5,48 g, 39,7 mmol) en Et_2O (25 ml) a 0 °C, se agregó trietilamina (1,79 ml, 13,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua (40 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo 1:50-1:10) para obtener 5-octilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3 g, 11,8 mmol, 90 %) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 286,3 (M+H)+ (ES+).

Etapa 2

A una solución de 5-octilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3 g, 11,8 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C se le agregó $NaBH_4$ (887 mg, 23,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (20 ml), se concentró para eliminar el metanol y el residuo se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 30°C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-30 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener (5-octilisoxazol-3-il)metanol (2 mg, 9,47 mmol, 80 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 212,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

A una solución de (5-octilisoxazol-3-il)metanol (750 mg, 3,6 mmol) y trietilamina (1 ml, 7,2 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le agregó cloruro de metanosulfonilo (0,41 ml, 5,4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 30°C para obtener metanosulfonato de (5-octilisoxazol-3-il)metilo bruto (878 mg, 3,0 mmol, >84 %) como un aceite amarillo pálido, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 290,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

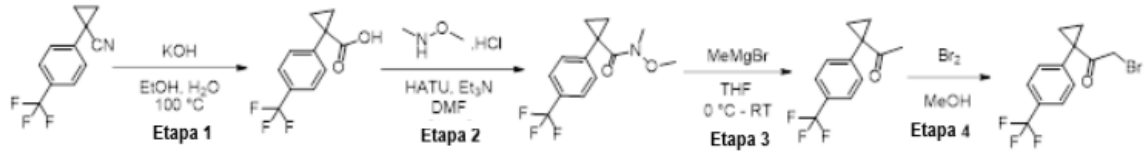
Etapa 4

A una solución de metanosulfonato de (5-octilisoxazol-3-il)metilo (878 mg, 3,0 mmol) en acetona (10 ml) se le agregó LiBr (779 mg, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40°C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-30 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 3-(bromometil)-5-octilisoxazol (600 mg, 2,2 mmol, 73 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 274,2/276,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 5

A una solución de *ter*-butil 2-(dietoxifosforil)acetato (553 g, 2,2 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se agregó una suspensión de NaH en aceite mineral (60 % en peso, 96 mg, 2,4 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Luego se agregó una solución de 3-(bromometil)-5-octilisoxazol (600 mg, 2,2 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40°C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-80 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octilisoxazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo (500 mg, 1,1 mmol, 50 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 446,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 134 – 2-bromo-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etano-1-ona



Etapa 1

Se agitó una solución de 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (3,00 g, 14,2 mmol) y KOH (2,38 g, 42,6 mmol) en EtOH (15 ml) y H_2O (15 ml) a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C y el residuo se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH = 4 mediante el uso de HCl acuoso diluido (1 M) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C para obtener ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxílico (3,2 g, 13,9 mmol, 94 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,50 (br, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,49 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,20 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).

Etapa 2

A una solución de ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxílico (3,2 g, 13,9 mmol), *N,O*-dimetilhidroxilamina clorhidrato (4,07 g, 41,7 mmol) y HATU (10,56 g, 27,8 mmol) en dimetilformamida (70 ml) a 0 °C se agregó Et_3N (9,83 g, 97,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20-33 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener *N*-metoxi-*N*-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxamida (3,5 g, 12,8 mmol, 92 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 274,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

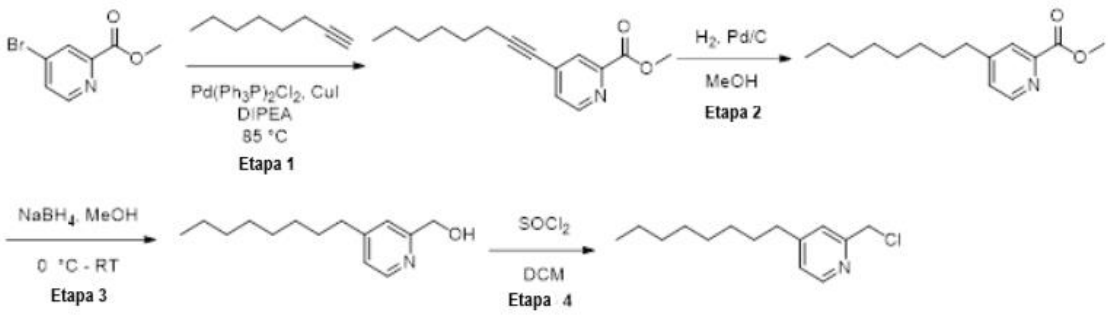
Etapa 3

A una mezcla de *N*-metoxi-*N*-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxamida (3,00 g, 11,0 mmol) en THF (55 ml) a 0 °C se le agregó solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3 M, 5,1 ml, 15,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etano-1-ona (2,5 g, 11,0 mmol, 99 %) como un aceite incoloro. LCMS (Sistema 2, Método C) m/z 229,3 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa 4

A una solución de 1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etano-1-ona (2,2 g, 9,64 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente se agregó Br_2 (2,31 g, 14,46 mmol) por goteo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 usando $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se concentró a presión reducida a 30 °C para eliminar el MeOH. La mezcla acuosa residual se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-bromo-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etano-1-ona (1,4 mg, 4,56 mmol, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 1,65 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H, 1,35 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H).

Intermedio 135 – 2-(clorometil)-4-octilpiridina



Etapa 1

Una mezcla de 4-bromopicolinato de metilo (2,80 g, 13,0 mmol), oct-1-ino (5,70 g, 51,8 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,92 g, 1,30 mmol) y CuI (492 mg, 2,60 mmol) en DIPEA (65 ml) se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se enfrío hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso diluido (0,5 M, 3 x 30 ml), agua (2 x 30 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (120 g de sílice, 0-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(oct-1-in-1-il)picolinato de metilo (2,40 g, 9,78 mmol, 75 %) como un aceite oscuro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 246,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

Una mezcla de 4-(oct-1-in-1-il)picolinato de metilo (2,40 g, 9,78 mmol) y catalizador de Pd/C (10 % en peso, 240 mg) en MeOH (20 ml) se agitó en atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice, 0-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-octilpicolinato de metilo (2,20 g, 8,82 mmol, 90 %) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 250,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

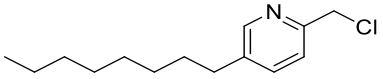
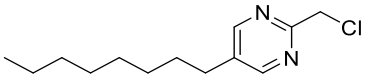
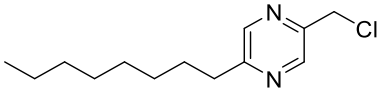
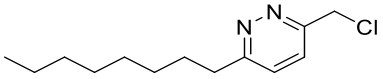
A una solución de 4-octilpicolinato de metilo (2,20 g, 8,82 mmol) en MeOH (44 ml) a 0 °C se le agregó $NaBH_4$ (3,35 g, 88,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se concentró a presión reducida a 40 °C para eliminar el MeOH. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, 0-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener (4-octilpiridin-2-il)metanol (1,20 g, 5,42 mmol, 61 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 222,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 4

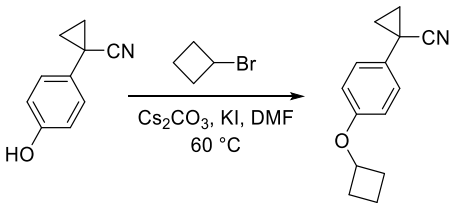
A una solución de (4-octilpiridin-2-il)metanol (1,20 g, 5,42 mmol) en DCM (27 ml) a temperatura ambiente se le agregó $SOCl_2$ (1,90 g, 16,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. durante 3 h. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida a 30 °C y el residuo se diluyó con H_2O (10 ml), se ajustó a pH = 4 usando HCl acuoso diluido (2 M),

y se extrajo con MTBE (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (2 x 2 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20 g de sílice, 0-30 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-(clorometil)-4-octilpiridina (1,30 g, 5,42 mmol, 100 %) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 240,4/242,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 10H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento análogo:

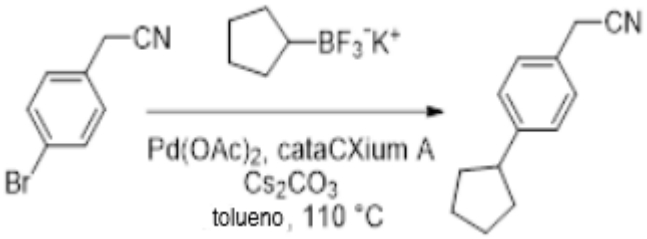
Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
136	 2-(clorometil)-5-octilpiridina	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 240,4/242,4 $(M+H)^+$ (ES^+).
137	 2-(clorometil)-5-octilpirimidina	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 241,4/243,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
142	 2-(clorometil)-5-octilpirazina	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 241,3/243,3 $(M+H)^+$ (ES^+).
147	 3-(clorometil)-6-octilpiridazina	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 241,4/243,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 138 – 1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



Una mezcla de 1-(4-hidroxifenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (1,20 g, 7,54 mmol), Cs_2CO_3 (7,35 g, 22,6 mmol), KI (125 mg, 0,75 mmol) y bromociclobutano (4,04 g, 30,2 mmol) en dimetilformamida (14 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrío hasta temperatura ambiente se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 x 30 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (1,10 g, 5,16 mmol, 68 %) como un líquido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 214,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

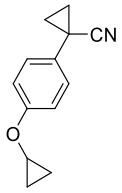
Intermedio 140 – 2-(4-ciclopentilfenil)acetonitrilo



Una mezcla de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (1,00 g, 5,10 mmol), ciclopentiltrifluoroborato de potasio (988 mg, 5,61 mmol), acetato de paladio (II) (115 mg, 0,51 mmol), cataCXium A (CAS: 321921-71 -5) (366 mg, 1,02 mmol) y carbonato de cesio (3,32 g, 10,2 mmol) en tolueno (25 ml) se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-10 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 2-(4-ciclopentilfenil)acetonitrilo (470 mg, 2,54 mmol, 50 %) como un aceite incoloro.

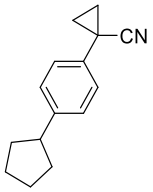
^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,26-7,22 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H).

Intermedio 143 – 1-(4-ciclopropoxifenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



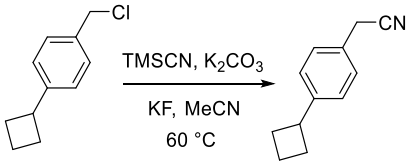
Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 138, excepto que la mezcla de reacción se calentó a 200 °C en un reactor de microondas durante 1,5 h. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 200,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 145 – 1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



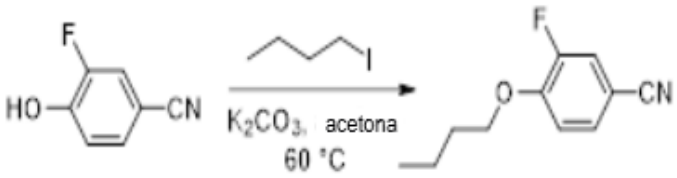
Preparado por un procedimiento análogo al Intermedio 140. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 212,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 152 – 2-(4-ciclobutilfenil)acetonitrilo



A una solución de 1-(clorometil)-4-ciclobutilbenceno (2,7 g, 15 mmol), K_2CO_3 (3,1 g, 22,5 mol) y KF (1,3 g, 22,5 mmol) en MeCN (50 ml) a temperatura ambiente se agregó lentamente por goteo TMSCN (2,2 g, 22,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (30 ml) y MTBE (20 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-15 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-(4-ciclobutilfenil)acetonitrilo (1,9 g, 11,1 mmol, 74 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 172,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

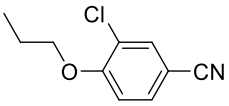
Intermedio 154 – 4-butoxi-3-fluorobenzonitrilo



Una mezcla de 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (1,00 g, 7,29 mmol), K_2CO_3 (2,01 g, 14,6 mmol) y 1-yodobutano (2,01 g, 10,94 mmol) en acetona (15 ml) se agitó a

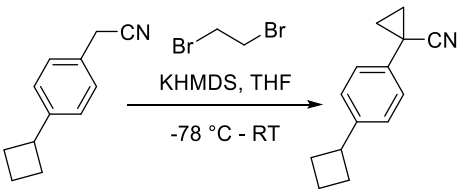
60 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 20-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-butoxi-3-fluorobenzonitrilo (1,20 g, 6,21 mmol, 85 %) como aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 194,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 156 – 3-cloro-4-propoxibenzonitrilo



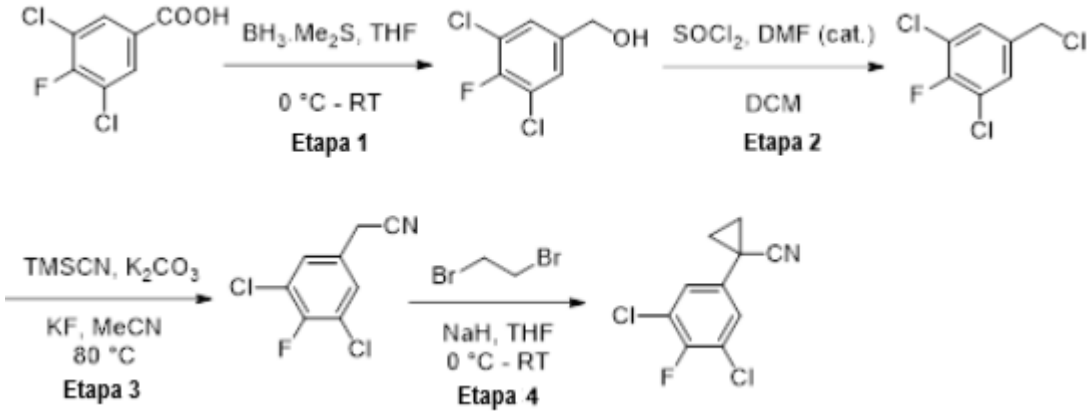
Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 154, utilizando 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (1,40 g, 9,12 mmol) y 1-yodopropano (1,69 g, 10,0 mmol). Rendimiento: 1,50 g, 7,67 mmol, 84 %. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 196,3/198,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 158 – 1-(4-ciclobutilfenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



A una solución de 2-(4-ciclobutilfenil)acetonitrilo (Intermedio 152, 1,00 g, 5,84 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se le agregó una solución de KHMDS en THF (1 M, 13,4 ml, 13,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se agregó una solución de 1,2-dibromoetano (1,21 g, 6,42 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25 g de sílice, 0-10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 1-(4-ciclobutilfenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (350 mg, 1,77 mmol, 30 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 198,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,25-7,16 (m, 4H), 3,59-3,46 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,20-1,93 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H).

Intermedio 161 – 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



Etapa 1

A una solución de ácido 3,5-dicloro-4-fluorobenzoico (9,00 g, 43,1 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C Se agregó una solución del complejo $BH_3.Me_2S$ en THF (2 M, 130 ml, 260 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (20 ml), se concentró a presión reducida a 30 °C y el residuo se diluyó con MTBE (30 ml) y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 0-40 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener (3,5-dicloro-4-fluorofenil)metanol (8,00 g, 41,0 mmol, 95 %) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,32 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Etapa 2

A una solución de (3,5-dicloro-4-fluorofenil)metanol (8,00 g, 41,0 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se le agregó $SOCl_2$ (24,2 g, 205 mmol) y tres gotas de dimetilformamida, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se inactivó con agua (40 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 0-5 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 1,3-dicloro-5-(clorometil)-2-fluorobenceno (7,60 g, 35,6 mmol, 87 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H).

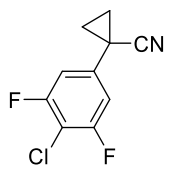
Etapa 3

Una mezcla de 1,3-dicloro-5-(clorometil)-2-fluorobenceno (7,20 g, 33,7 mmol), TMSCN (5,00 g, 50,6 mmol), K_2CO_3 (7,00 g, 50,6 mmol) y KF (2,90 g, 50,6 mmol) mmol) en MeCN (80 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C, el residuo se diluyó con DCM (30 ml) y agua (20 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)acetonitrilo (3,20 g, 15,7 mmol, 46 %) como un sólido amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H).

Etapa 4

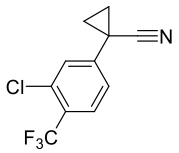
A una solución de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)acetonitrilo (1,00 g, 4,90 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se agregó una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (60 % en peso, 431 mg, 10,8 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos se agregó 1,2-dibromoetano (1,00 g, 5,39 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 20 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (800 mg, 3,48 mmol, 71 %) como un sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H),1,80-1,74 (m, 2H), 1,43-1,36 (m, 2H).

Intermedio 164 – 1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



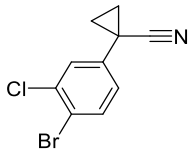
Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 161, a partir de ácido 4-cloro-3,5-difluorobenzoico (2,00 g, 10,39 mmol), excepto que la Etapa 2 se calentó a 40 °C durante 2 h. Rendimiento: 400 mg. Sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,96-6,89 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H).

Intermedio 166 – 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



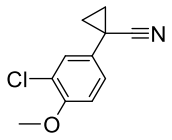
Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 161, Etapa 2 a Etapa 4, a partir de (3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)metanol (5,8 g, 27,5 mmol), excepto que la Etapa 2 se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la Etapa 4 se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Rendimiento: 480 mg. Sólido blanquecino. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H).

Intermedio 169 – 1-(4-bromo-3-clorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



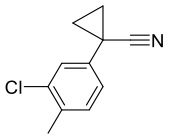
Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 161, Etapa 2 a Etapa 4, a partir de (4-bromo-3-clorofenil)metanol (6,00 g, 27,2 mmol), excepto que la Etapa 2 se agitó a 0 °C durante 2 h y la Etapa 4 se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Rendimiento: 1,0 g. Sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 2H), 1,44 – 1,37 (m, 2H).

Intermedio 172 – 1-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



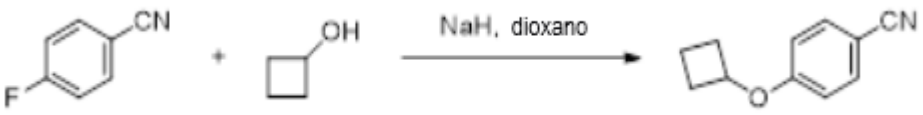
Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 161, Etapa 2 a Etapa 4, a partir de (3-cloro-4-metoxifenil)metanol (3,30 g, 19,1 mmol), excepto que la Etapa 2 se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la Etapa 4 se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Rendimiento: 425 mg. Sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 2H),1,37-1,30 (m, 2H).

Intermedio 174 – 1-(3-cloro-4-metilfenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 161, Etapa 2 a Etapa 4, a partir de (3-cloro-4-metilfenil)metanol (8,50 g, 54,3 mmol). Rendimiento: 800 mg. Aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 192,2/194,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

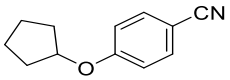
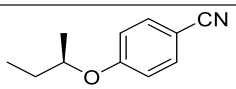
Intermedio 206 – 4-ciclobutoxibenzonitrilo

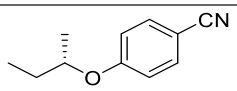
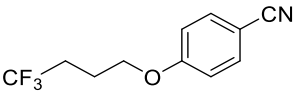


Se agregó por goteo ciclobutanol (1,2 ml, 15 mmol) a una suspensión de NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 0,69 g, 17 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, antes de agregar 4-fluorobenzonitrilo (0,50 g, 4,1 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min,

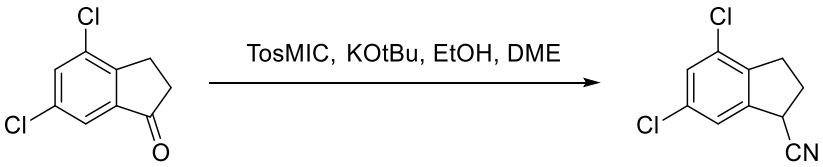
luego se enfrió a RT. La mezcla se inactivó con EtOH (1 ml), luego se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MTBE/isohexano) para obtener 4-ciclobutoxibenzonitrilo (0,74 g, 3,8 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 – 7,68 (m, 2H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

Int. número	Estructura/Nombre	Caracterización de datos
207	 4-ciclopentiloxibenzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 – 7,66 (m, 2H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 4,98 – 4,86 (m, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 2H), 1,78 – 1,49 (m, 6H)
208	 (R)-4-(sec-butoxi)benzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 – 7,62 (m, 2H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 4,63 – 4,43 (m, 1H), 1,76 – 1,50 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

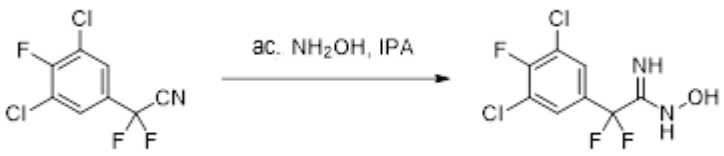
209	 (S)-4-(sec-butoxi)benzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 – 7,62 (m, 2H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 4,63 – 4,43 (m, 1H), 1,76 – 1,50 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
210	 4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzonitrilo	^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 – 7,67 (m, 2H), 7,18 – 7,04 (m, 2H), 4,21 – 4,03 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 2,03 – 1,85 (m, 2H)

Intermedio 211 – 4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo



Se agregó en porciones terc-butóxido de potasio (1,67 g, 14,9 mmol) a una solución de 4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,00 g, 4,97 mmol) y TosMIC (2,91 g, 14,9 mmol) en DME (50 ml) y etanol (2 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta RT y se agitó durante 1 h. Se agregó agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 4,6-dichloro-2,3-dihydro-1H-indene-1-carbonitrile (0,207 g, 0,93 mmol) como un sólido naranja. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 4,65 – 4,56 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 1H).

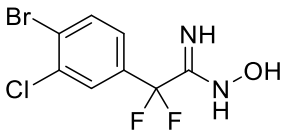
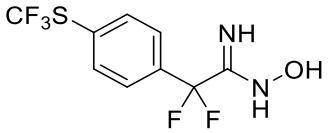
Intermedio 212 – 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida



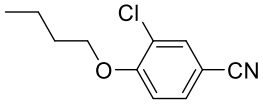
Se agregó hidroxilamina (50 % en agua, 1,0 ml, 17,6 mmol) a una solución de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetonitrilo (2,818 g, 11,74 mmol) en IPA (20 ml). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se

coevaporó con tolueno (3 x 10 ml) para producir 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (3,06 g, 11 mmol) como un sólido naranja. LCMS m/z 273,0/275,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7 10,09 (s, 1H), 7,74 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,16 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ -96,06 (d, J = 2,5 Hz), -113,42 – -116,00 (m).

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el mismo procedimiento.

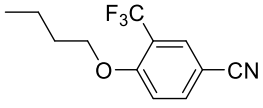
Int. número	**Estructura/Nombre**	**Caracterización de datos**
213	 2-(4-bromo-3-clorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 299,1/301,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H)
214	 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 287,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 6,11 (s, 2H)

Intermedio 215 – 4-butoxi-3-clorobenzonitrilo



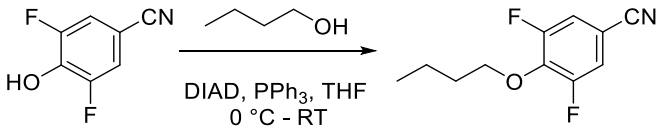
Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 154, utilizando 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (1,00 g, 6,54 mmol). Rendimiento: 1,20 g, 5,72 mmol, 88 %. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 210,3/212,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 217 – 4-butoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo



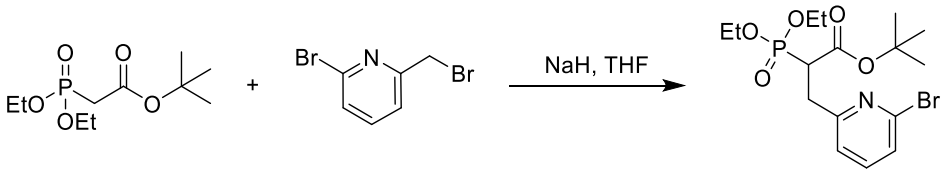
Preparado mediante un procedimiento análogo al Intermedio 154, usando 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,40 g, 7,48 mmol). Rendimiento: 1,50 g, 6,17 mmol, 82 %. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 244,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 219 – 4-butoxi-3,5-difluorobenzonitrilo



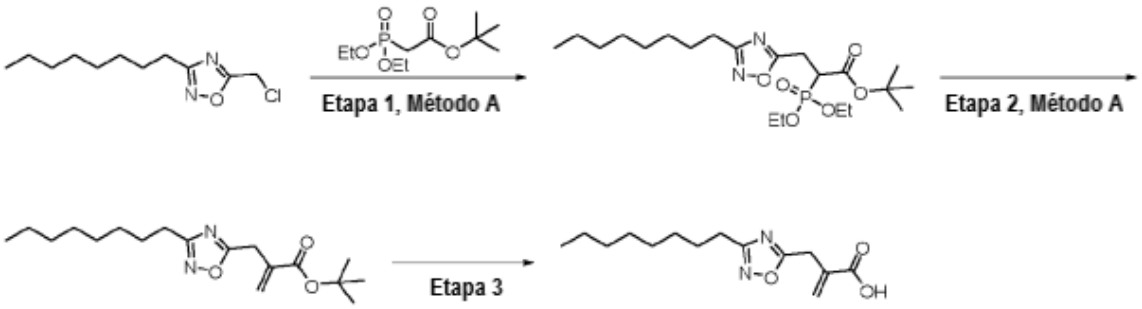
A una solución de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo (750 mg, 4,84 mmol), butan-1-ol (393 mg, 5,32 mmol) y PPh_3 (2,54 g, 9,68 mmol) en THF (15 ml) a Se agregó DIAD (1,96 g, 9,68 mmol) a 0 °C y la mezcla amarilla pálida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-2 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 4-butoxi-3,5-difluorobenzonitrilo (750 mg, 3,55 mmol, 73 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 212,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Intermedio 220: 3-(6-bromopiridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo



Se agregó por goteo 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butilo (0,94 ml, 4,0 mmol) a una suspensión de NaH (60 % en peso, 0,18 g, 4,5 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a RT durante 30 min. Se agregó en porciones 2-bromo-6-(bromometil)piridina (1,0 g, 4,0 mmol) y luego la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a RT, luego se vertió en salmuera (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 3-(6-bromopiridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,07 mg, 2,4 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: m/z 442,2/444,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 4H), 3,54 – 3,37 (m, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,29 – 1,20 (m, 6H).

Ejemplo 1 – ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método A a partir de 5-(clorometil)-3-octil-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 1, 0,60 g, 2,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,413 g, 0,92 mmol) como un aceite amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 - 4,04 (m, 4H), 3,56 (ddd, J = 23,4, 11,1, 4,4 Hz, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32 - 1,19 (m, 16H), 0,90 - 0,82 (m, 3H). LCMS m/z 469,3 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa 2

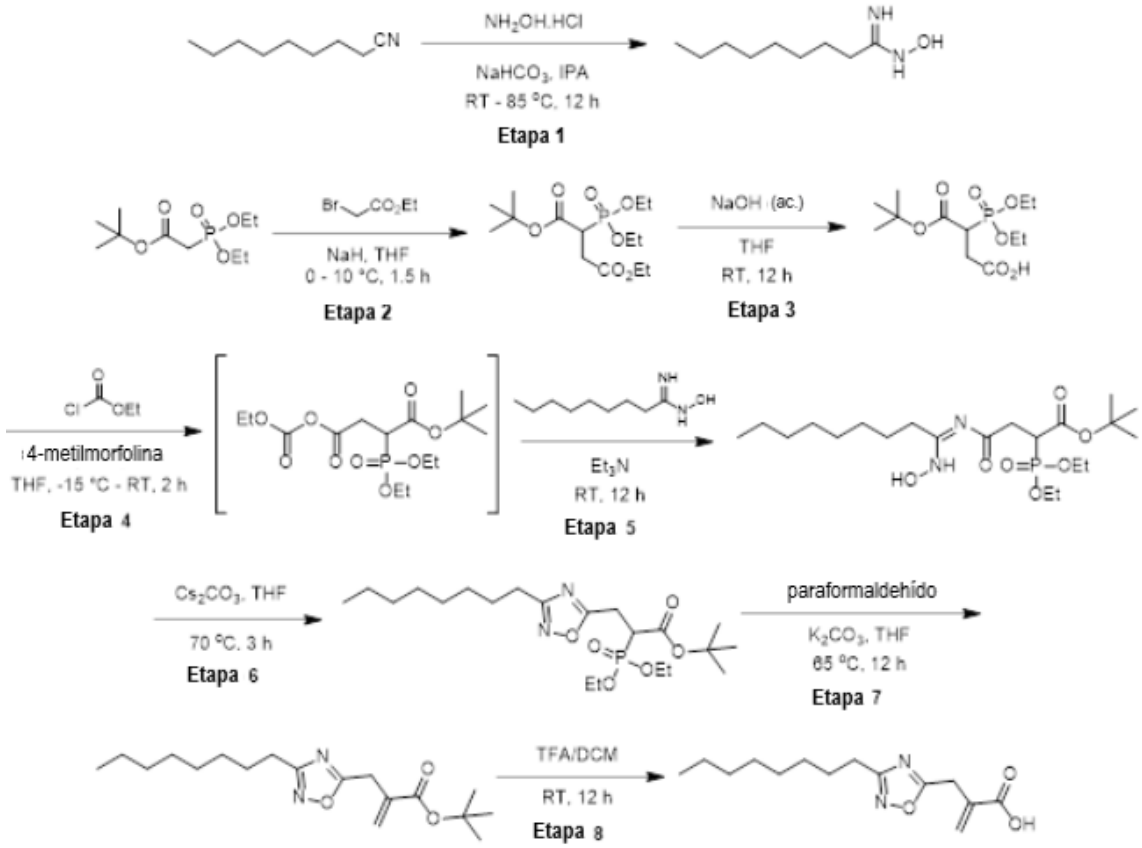
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método A a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,413 g, 0,93 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,105 g, 0,322 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,28 - 1,21 (m, 10H), 0,91 - 0,78 (m, 3H). LCMS m/z 323,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,105 g, 0,33 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener el compuesto del título (0,059 g, 0,22 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,94 - 5,83 (m,

1H), 3,91 (s, 2H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 10H), 0,90 - 0,81 (m, 3H). LCMS m/z 267,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

El Ejemplo 1 también se puede preparar usando la siguiente ruta:



Etapa 1

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (72,9 g, 1,05 mol) en isopropanol (420 ml) se le agregó $NaHCO_3$ (150 g, 1,78 mol) en una porción. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y luego se agregó nonanonitrilo (73,0 g, 524 mmol) a la mezcla en una porción. La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con isopropanol (2 x 200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida a 45 °C para obtener *N*-hidroxinonanimidamida bruta (80 g, 464 mmol, 89 %) como un sólido blanco. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,65 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 10H), 0,86 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapa 2

Se llevaron a cabo cinco reacciones en paralelo. A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de *terc*-butilo (300 g, 1,19 mol) en THF (3 L) se le agregó una suspensión de NaH en aceite mineral (60 % en peso, 50,4 g, 1,26 mol) en porciones a 0° C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a 0 °C, luego se agregó por goteo 2-bromoacetato de etilo (179 g, 1,07 mol) a la mezcla a una velocidad tal que mantuviera la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 10 °C, luego se vertió en una solución acuosa de NH_4Cl (2 l) en una porción a 0 - 10 °C. Se combinaron cinco lotes de reacciones y la mezcla combinada se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 45 °C para obtener 1-(terc-butil) 4-etilo 2-(dietoxifosforil)succinato (1,80 kg, 5,32 mol, 89 % bruto) como un aceite incoloro. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 4,12-3,98 (m, 6H), 3,34-3,21 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,29-1,14 (m, 9H).

Etapa 3

Se llevaron a cabo cuatro reacciones en paralelo. A una solución de 1-(*terc*-butil) 4-etilo 2-(dietoxifosforil)succinato (300 g, 887 mmol) en tetrahidrofurano (1,48 L) se agregó una solución acuosa de NaOH (1 M, 1,21 L, 1,21 mol) en una parte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se combinaron cuatro reacciones para el tratamiento. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 45 °C para eliminar el tetrahidrofurano y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 1 con HCl acuoso concentrado (12 M) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión a 45°C. El producto bruto se trituró con éter isopropílico (1,1 l) y se agitó a RT durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con éter isopropílico (2 x 300 ml) y se secó al vacío para obtener ácido 4-(*terc*-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (840 g, 2,70 mol), 76 %) como un sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10,04 (br.s, 1H), 4,22-4,08 (m, 4H), 3,43-3,29 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,27 (m, 6H).

Etapas 4 y 5

A una solución de ácido 4-(*terc*-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (100 g, 322 mmol) en THF (600 ml) se le agregó 4-metilmorfolina (32,6 g, 322 mmol)

en una porción. en RT. La mezcla se enfrió a -15 °C y se agregó por goteo cloroformiato de etilo (35,0 g, 322 mmol) a una velocidad tal que mantuviera la temperatura interna entre -15 y -10 °C. La mezcla se agitó durante 2 h entre -15 y -10 °C, luego se agregaron por goteo *N*-hidroxinonanimidamida (55,5 g, 322 mmol) y trietilamina (54,5 g, 538 mmol) entre -15 y -10 °C. La mezcla se agitó a RT durante 12 h, luego se inactivó mediante la adición de HCl acuoso diluido (1 M, 500 ml) a RT. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida a 45 °C para obtener un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (5-100 % de acetato de etilo/n-heptano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-4-((1-(hidroxiamino)noniliden)amino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (140 g, 301 mmol, 94 %) como un aceite amarillo. LCMS m/z 465,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 6,35 (s, 1H), 4,12-3,98 (m, 4H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,31-1,19 (m, 16H), 0,89-0,81 (m, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Etapa 6

A una solución de 2-(dietoxifosforil)-4-((1-(hidroxiamino)noniliden)amino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (140 g, 301 mmol) en THF (840 ml) se agregó Cs_2CO_3 (196 g, 603 mmol) en una porción a RT. La mezcla se agitó durante 3 h a 70 °C, luego se inactivó mediante la adición de agua (1 l) a RT. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida a 45 °C para obtener un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (5-100 % de acetato de etilo/n-heptano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (109 g, 244 mmol, 81 %) como un aceite amarillo. LCMS m/z 469,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 4,14-4,04 (m, 4H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 16H), 0,87-0,82 (m, 3H).

Etapa 7

A una solución de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de *terc*-butilo (100 g, 192 mmol) en THF (600 ml) se agregó K_2CO_3 (79,9 g, 578 mmol)

y paraformaldehído (3,30 g, 193 mmol) en una porción a RT. La mezcla se agitó durante 12 h a 65 °C, luego la mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (5-100 % de acetato de etilo/n-heptano) para obtener 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (48 g, 149 mmol, 61 %) como un aceite amarillo. LCMS m/z 323,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 6,22 (s, 1H), 5,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,31-1,18 (m, 10H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 8

A una solución de 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (48 g, 149 mmol) en DCM (160 ml) se agregó TFA (170 g, 1,49 mol) en porciones. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 10 µm 100 x 250 mm; sistema disolvente: MeCN/(0,1 % TFA/agua) gradiente: 40-70 % MeCN) para dar el producto que se liofilizó a RT al vacío. El producto, que todavía contenía algo de MeCN, se coevaporó tres veces con MTBE (100 ml) y luego se concentró a presión reducida a 45 °C durante 3 h para obtener ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (28 g, 105 mmol, 69 %) como un aceite amarillo. LCMS m/z 267,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,8 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,90 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 10H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Aislamiento de sal de trometamina (TRIS) del Ejemplo 1

El Ejemplo 1 (38,4 mg, 1 mol eq.) se cargó en un vial y se disolvió en ACN (400 µL). Se cargó trometamina (17,5 mg, 0,99 eq. mol) en la solución y se dejó agitar a 300 rpm durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se evaporó bajo flujo de nitrógeno para obtener un sólido. Esto se analizó por XRPD, DSC, TGA y ^{1}H nMR. m.p. 122 °C. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,88 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,45 (s, 6H), 2,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 10H), 0,80 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). No se observaron seis protones intercambiables.

Los datos de XRPD para la sal de trometamina del Ejemplo 1 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Datos de XRPD para la sal de trometamina del Ejemplo 1

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espacio d [Å]	Rel. Int. [%]
3,7277	1255,77	0,2047	23,70352	45,05
4,1046	2787,67	0,1023	21,52752	100,00
5,5701	155,33	0,4093	15,86655	5,57
9,6096	313,57	0,1023	9,20393	11,25
12,0097	158,60	0,0768	7,36943	5,69
12,9001	594,82	0,0768	6,86271	21,34
13,4570	388,74	0,1023	6,57992	13,94
15,2042	171,30	0,1535	5,82752	6,14
17,0522	687,67	0,1023	5,19989	24,67
17,4190	55,27	0,8187	5,09122	1,98
18,0641	591,39	0,1279	4,91084	21,21
18,7952	383,84	0,1023	4,72143	13,77
19,3351	321,64	0,1023	4,59080	11,54
19,9096	2309,21	0,1023	4,45959	82,84
20,1410	821,66	0,0768	4,40890	29,47
20,6383	564,19	0,1023	4,30377	20,24
21,0239	575,90	0,1023	4,22570	20,66
21,7207	194,70	0,1023	4,09168	6,98
22,4506	162,45	0,1023	3,96028	5,83
23,0003	778,19	0,1023	3,86685	27,92
23,3863	890,68	0,1023	3,80389	31,95
23,6201	651,89	0,1023	3,76677	23,38
24,2091	106,02	0,1535	3,67645	3,80
25,1306	120,09	0,2558	3,54368	4,31
25,8429	164,59	0,1023	3,44761	5,90
26,2850	208,98	0,1023	3,39062	7,50
27,8176	64,07	0,2558	3,20720	2,30
28,6608	53,08	0,1535	3,11473	1,90
29,3303	330,96	0,1279	3,04514	11,87
29,5878	261,29	0,1279	3,01923	9,37
30,7211	64,62	0,2047	2,91038	2,32
31,3887	70,70	0,1535	2,84999	2,54

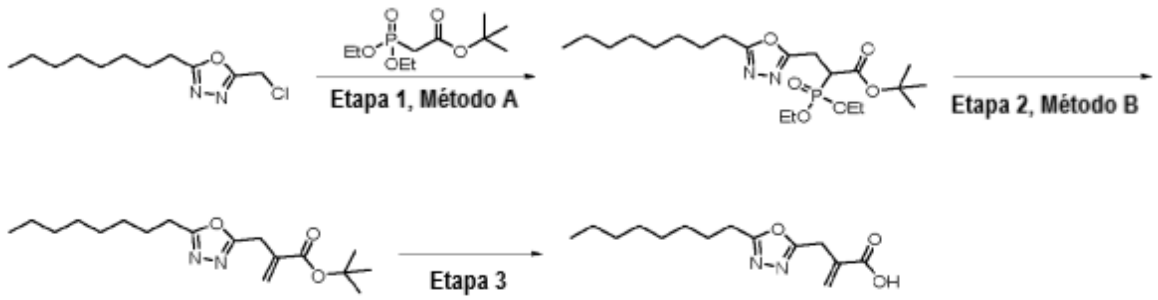
32,1096	126,84	0,1023	2,78763	4,55
32,6267	87,90	0,2047	2,74462	3,15
33,1134	53,21	0,1535	2,70538	1,91
34,3527	87,71	0,1535	2,61057	3,15

Los datos de TGA (Figura 1) mostraron una pérdida de peso de ~ 0,037 % entre 25 y 100 °C. El análisis DSC (Figura 1) mostró un inicio de fusión a 122°C.

El aislamiento de la sal de trometamina del Ejemplo 1 se amplió como se indica a continuación:

El Ejemplo 1 (2 g, 1 eq. mol) se cargó en un matraz de fondo redondo y se disolvió en ACN (20 ml). Se disolvió TRIS (0,91 g, 1 mol eq.) en agua (5 ml) y luego se cargó en la solución que comprende el Ejemplo 1. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, momento en el cual todo el material se había disuelto. La solución resultante se evaporó inicialmente utilizando un rotavapor y se aisló un aceite. Se agregó ACN (10 ml) al aceite. El sistema se mezcló durante 10 min y se observó un sólido blanco. El material se recuperó y analizó por ^{1}H nMR. Los espectros de ^{1}H nMR mostraron la formación de la sal de trometamina del Ejemplo 1 y la relación entre el Ejemplo 1:sal fue de 1:1,04, respectivamente. No se observó isomerización de doble enlace. En la Figura 2 se muestra un patrón de XRPD para la sal de trometamina cristalina del Ejemplo 1 y en la Figura 3 se muestra un espectro de ^{1}H nMR para la sal de trometamina cristalina del Ejemplo 1.

Ejemplo 2: Ácido 2-((5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método A a partir de 2-(clorometil)-5-octil-1,3,4-oxadiazol (Intermedio 2, 0,86 g, 3,7 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano)

para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (1,23 g, 1,1 mmol, 40 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 469,3 $(M+Na)^+$ (ES^+).

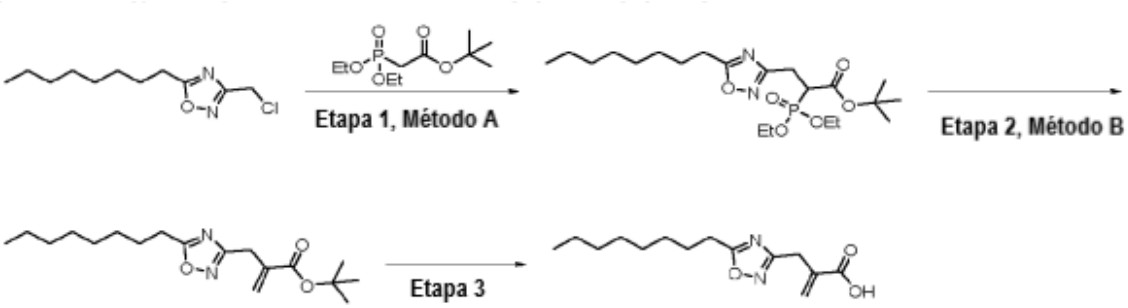
Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (1,23 g, 1,1 mmol, 40 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,197 g, 0,60 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,87 – 5,79 (m, 1H), 3,86 – 3,76 (m, 2H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 – 1,20 (m, 10H), 0,93 – 0,80 (m, 3H). LCMS m/z 323,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,197 g, 0,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener el compuesto del título (0,132 g, 0,49 mmol) como un sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 6,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,86 – 5,80 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 10H), 0,90 – 0,83 (m, 3H). LCMS m/z 267,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 3: ácido 2-((5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método A a partir de 3-(clorometil)-5-octil-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 3, 3,18 g, 13,8 mmol). El producto bruto

se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo (3,70 g, 7,3 mmol, 88 % de pureza) como un aceite amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,14 – 4,03 (m, 4H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,29 – 1,22 (m, 16H), 0,89 – 0,83 (m, 3H). LCMS m/z 469,3 $(M+Na)^+$ (ES^+).

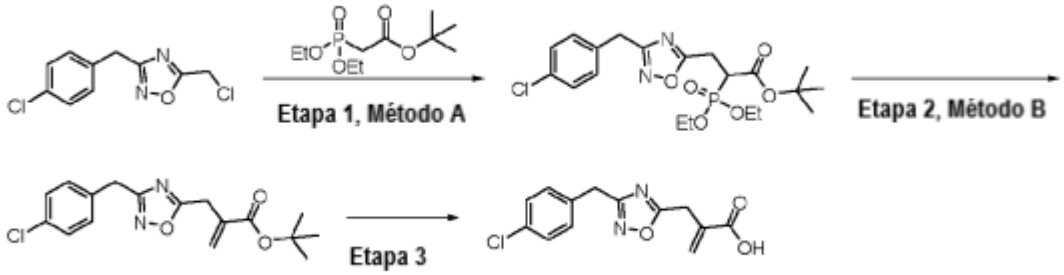
Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo (3,70 g, 7,3 mmol, 88 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,75 g, 5,4 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 – 1,19 (m, 10H), 0,89 – 0,81 (m, 3H). LCMS m/z 267,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,65 g, 5,12 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener el compuesto del título (1,32 g, 4,9 mmol) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,57 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,78 – 1,59 (m, 2H), 1,37 – 1,18 (m, 10H), 0,93 – 0,78 (m, 3H). LCMS m/z 267,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Ejemplo 4 – Ácido 2-((3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método A a partir de 3-(4-clorobencil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 5, 5,65 g, 23,2 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (7,27 g, 9,0 mmol, 57 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 481,2/483,3 $(M+Na)^+$ (ES^+).

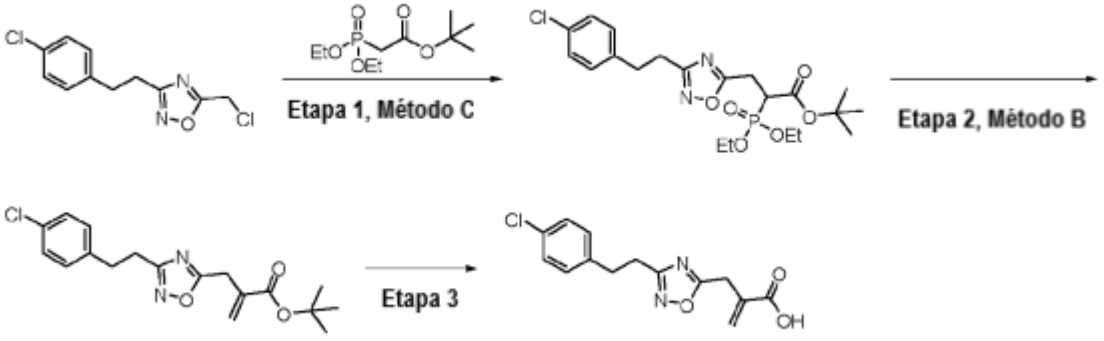
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (7,27 g, 9,0 mmol, 57 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,468 g, 1,40 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 279,1/281,0 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 6,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,94 – 5,84 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,468 g, 1,40 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,265 g, 0,94 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 279,5/281,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,95 – 5,87 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

Ejemplo 5 – Ácido 2-((3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método C a partir de 5-(clorometil)-3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 6, 2,11 g, 8,21 mmol), excepto que la reacción no se calentó por encima de la RT. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (1,87 g, 1,7 mmol, 44 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 495,1/497,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,35 – 7,20 (m, 4H), 4,15 – 4,01 (m, 4H), 3,64 – 3,49 (m, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 2,98 – 2,96 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,27 – 1,22 (m, 6H).

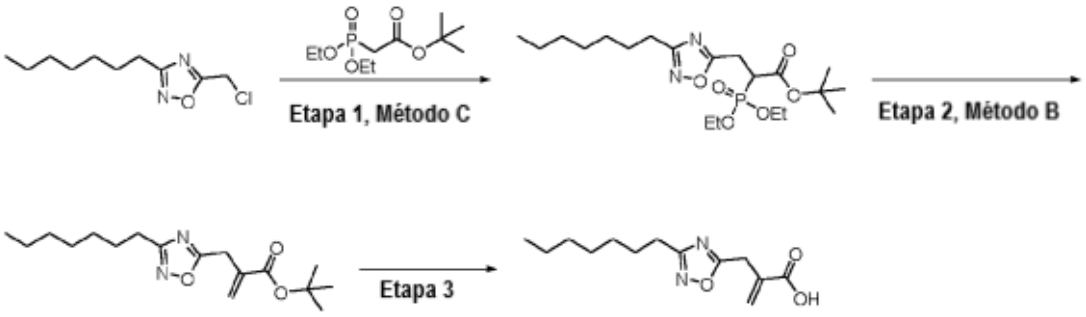
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,87 g, 1,7 mmol, 44 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-pentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,413 g, 1,2 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 293,1/295,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 – 5,85 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,97 (s, 4H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,41 g, 1,18 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,275 g, 0,93 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 293,1/295,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 6,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,97 – 5,86 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,97 (m, 4H).

Ejemplo 6 – Ácido 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método C a partir de 5-(clorometil)-3-heptil-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 4, 7,00 g, 31 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-70 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (5,84 g, 13 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 455,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,05 (m, 4H), 3,56 (ddd, J = 23,3, 11,1, 4,4 Hz, 1H), 3,40 – 3,29 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,8, 8,6, 4,3 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 – 1,20 (m, 14H), 0,90 – 0,83 (m, 3H).

Etapa 2

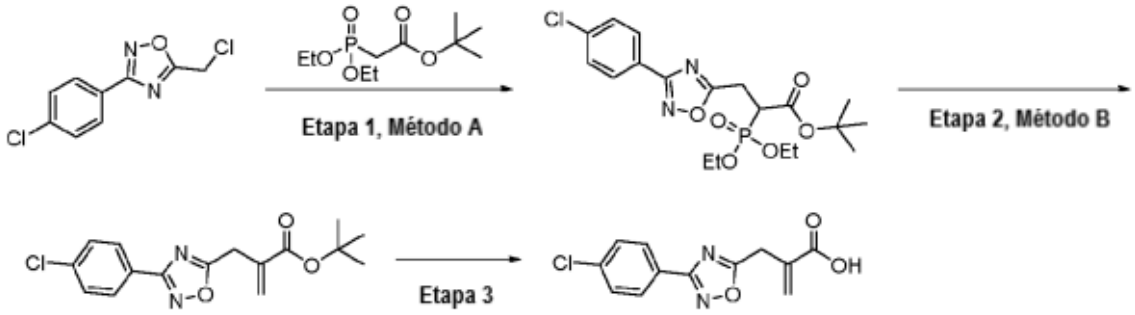
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (5,84 g, 13,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (3,42 g, 11 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 253,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,30 – 1,21 (m, 8H), 0,89 – 0,82 (m, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,00 g, 3,24 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para

obtener ácido 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,746 g, 2,9 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 253,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,79 (br. s, 1H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 2H), 1,35 – 1,19 (m, 8H), 0,95 – 0,78 (m, 3H).

Ejemplo 7 – Ácido 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método A utilizando THF en lugar de nMP de 5-(clorometil)-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 7, 4,00 g, 17 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Flash RP C18 (5-75 % de MeCN/agua, 0,1 % de ácido fórmico) para obtener 3-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (3,06 g, 6,2 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 4H), 3,75 – 3,61 (m, 1H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27 (q, J = 6,8 Hz, 6H). LCMS m/z 445,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

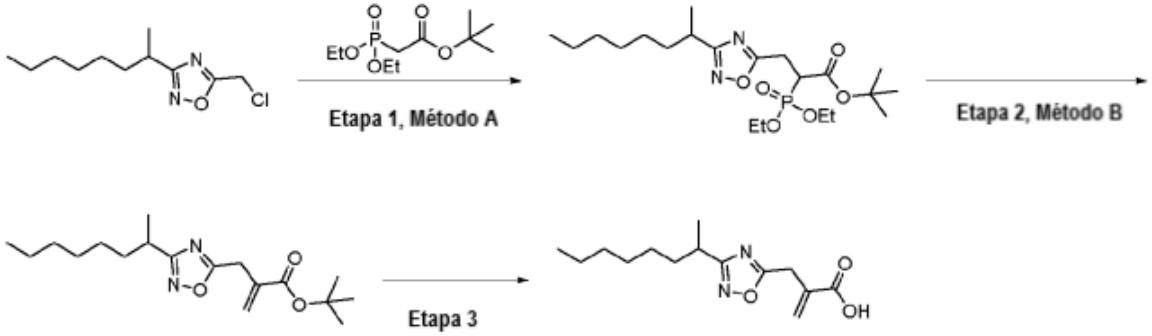
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (3,06 g, 6,2 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Flash RP C18 (5-75 % de MeCN/agua, 0,1 % de ácido fórmico) y luego mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener terc-butil 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato (0,30 g, 0,89 mmol) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 265,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 – 7,94 (m, 2H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 6,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,03 – 5,95 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,300 g, 0,89 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Flash RP C18 (5-75 % de MeCN/agua, 0,1 % de ácido fórmico) para obtener ácido 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,232 g, 0,83 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 265,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, br. 1H), 8,07 – 7,91 (m, 2H), 7,70 – 7,56 (m, 2H), 6,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,07 – 5,90 (m, 1H), 4,04 (s, 2H).

Ejemplo 8 – Ácido 2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método A utilizando THF en lugar de nMP de 5-(clorometil)-3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 8, 1,16 g, 4,78 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,62 g, 1,2 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 469,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,14 – 4,03 (m, 4H), 3,63 – 3,47 (m, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 1,68 – 1,44 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32 – 1,08 (m, 17H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2

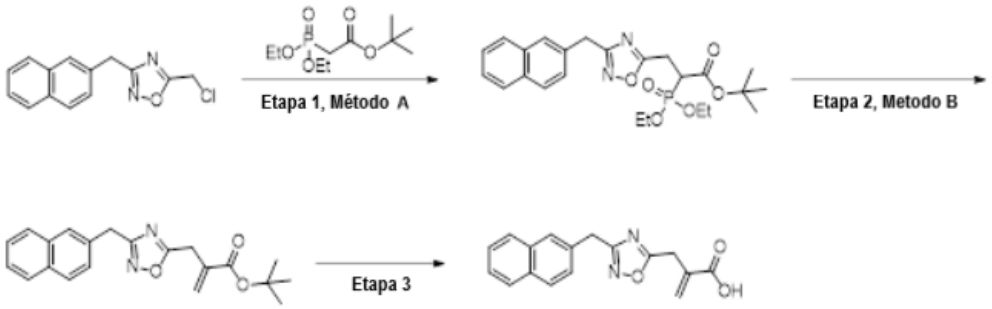
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,62 g, 1,2 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-

oxadiazol-5-il)metil)acrilato (0,36 g, 1,1 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 267,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,25 – 6,21 (m, 1H), 5,92 – 5,88 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,97 – 2,81 (m, 1H), 1,69 – 1,45 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,29 – 1,09 (m, 11H), 0,90 – 0,80 (m, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,38 g, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,32 g, 1,1 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 267,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, br. 1H), 6,30 – 6,26 (m, 1H), 5,92 – 5,88 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,02 – 2,81 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 1H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,33 – 1,06 (m, 11H), 0,91 – 0,79 (m, 3H).

Ejemplo 9 – Ácido 2-((3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método A usando THF en lugar de nMP de 5-(clorometil)-3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 9, 1,00 g, 3,7 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,01 g, 1,8 mmol, 84 % de pureza) como un aceite naranja. LCMS m/z 497,3 $(M+Na)^+$ (ES^+).

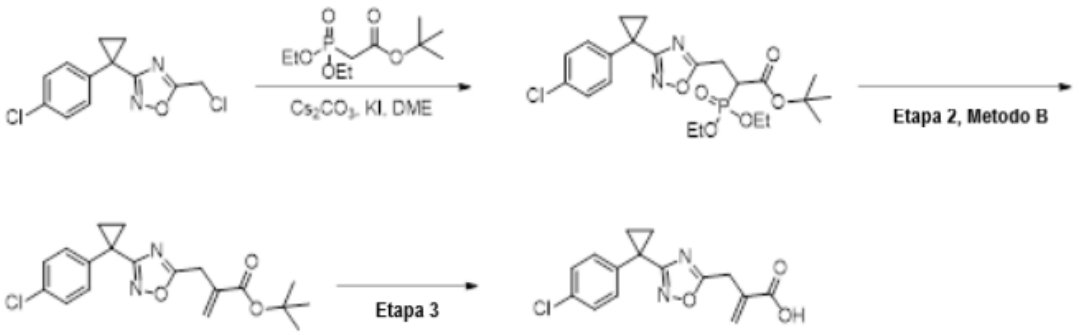
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,01 g, 1,8 mmol, 84 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,85 mmol) como un aceite amarillo pálido. LCMS m/z 295,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 – 7,83 (m, 3H), 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,88 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,20 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,85 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % EtOAc/isohexano) para ácido 2-((3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (180 g, 0,58 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 295,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 3H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

Ejemplo 10 – Ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butilo (1,92 ml, 8,17 mmol) a una suspensión de 5-(clorometil)-3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 10, 2,00 g, 7,43 mmol) y carbonato de cesio (2,66 g, 8,17 mmol) en DME (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 horas. Se agregó yoduro de potasio (123 mg, 0,74 mmol y se continuó agitando durante 1 hora a 80 °C. La mezcla se enfrió a RT y se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,12 g, 1,6 mmol, 71 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 507,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,40 (s, 4H), 4,15 – 3,99 (m, 4H), 3,52 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,37 – 3,28 (m, 1H), 3,20 (ddd, J = 16,8, 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,56 – 1,37 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (q, J = 6,8 Hz, 6H).

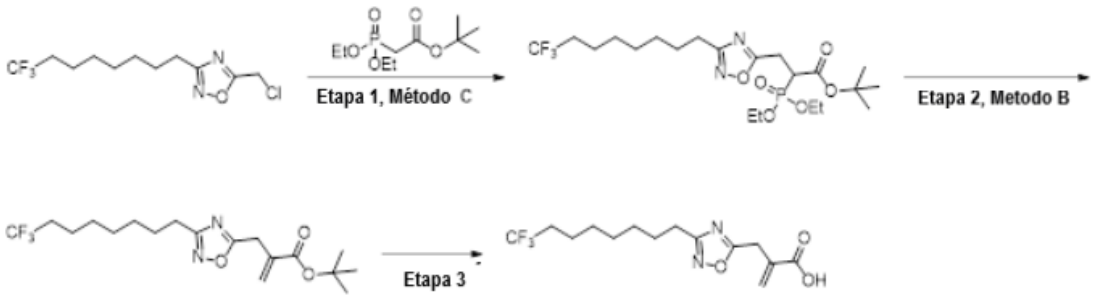
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,12 g, 1,6 mmol, 71 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (396 mg, 1,1 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 305,1/307,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,40 (s, 4H), 6,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,50 – 1,41 (m, 2H), 1,41 – 1,34 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,394 g, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de EtOAc/isohexano) para ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (206 mg, 0,67 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 305,1/307,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,60 – 7,27 (m, 4H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,51 – 1,34 (m, 4H).

Ejemplo 11 – Ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método C a partir de 5-(clorometil)-3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 11, 4,30 g, 15,1 mmol), excepto que la reacción no se calentó por encima de la RT. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (4,30 g, 1,7 mmol, 44 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 523,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,21 – 3,90 (m, 4H), 3,69 – 3,48 (m, 1H), 3,39 – 3,30 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,8, 8,7, 4,4 Hz, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 2H), 2,29 – 2,13 (m, 2H), 1,68 – 1,55 (m, 2H), 1,50 – 1,42 (m, 2H), 1,41 – 1,14 (m, 21H)

Etapa 2

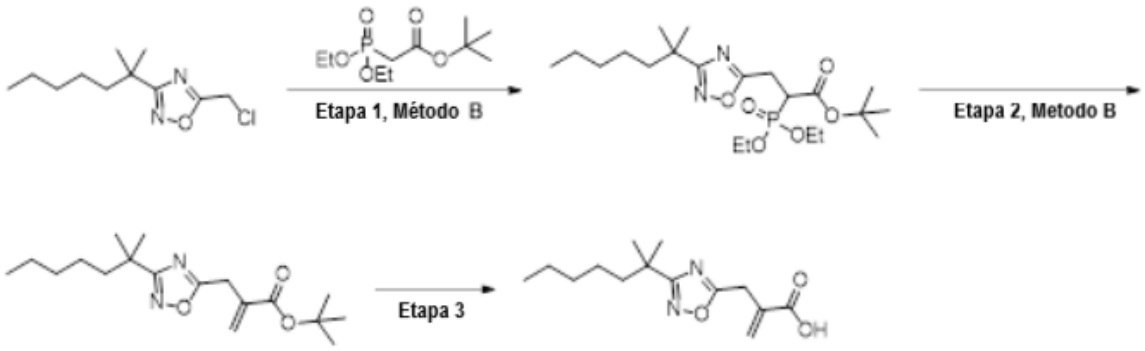
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (4,30 g, 8,59 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,84 g, 4,6 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 321,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,29 – 2,12 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,49 – 1,41 (m, 2H), 1,36 – 1,28 (m, 15H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,84 g, 4,89 mmol). El

producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc/isohexano) para ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (1,39 g, 4,33 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 321,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 1H), 5,94 – 5,87 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,51 – 1,40 (m, 2H), 1,37 – 1,25 (m, 6H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -64,76.

Ejemplo 12 – Ácido 2-((3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método B a partir de 5-(clorometil)-3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol (0,60 g, 2,5 mmol), excepto que no se usó yoduro de sodio y la reacción no se calentó por encima de la RT. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,55 g, 1,1 mmol, 90 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 447,4 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,03 (m, 4H), 3,54 (ddd, J = 23,3, 11,1, 4,3 Hz, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 1,60 – 1,52 (m, 2H), 1,37 (s, 10H), 1,31 – 1,12 (m, 16H), 1,08 (ddd, J = 13,8, 7,5, 5,3 Hz, 1H), 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2

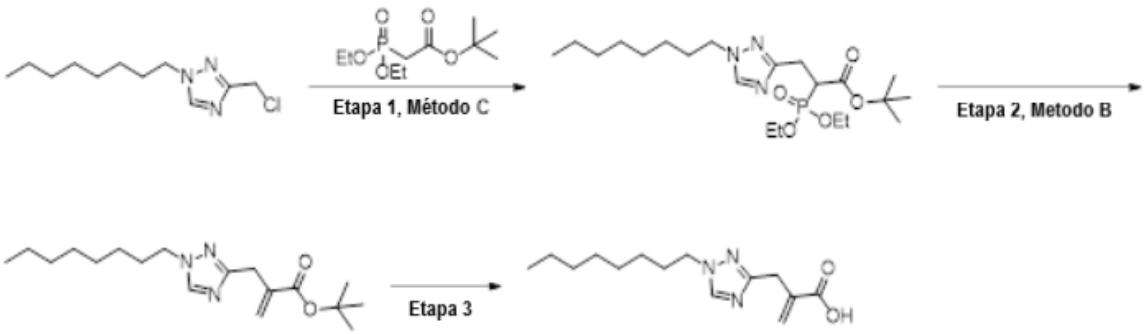
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,55 g, 1,1 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,93 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 267,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,22 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,60 – 1,52 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,27 – 1,12 (m, 10H), 1,11 – 1,01 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,93 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,16 g, 0,57 mmol) como un sólido ceroso blanco. LCMS m/z 267,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,28 – 1,11 (m, 10H), 1,11 – 1,00 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 13 – Ácido 2-((1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método C a partir de 3-(clorometil)-1-octil-1H-1,2,4-triazol (2,40 g, 10,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de terc-butilo (3,72 g, 5,4 mmol, 65 % de pureza) como un aceite naranja. LCMS m/z 466,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,36 (s, 1H), 4,10 – 4,03 (m, 6H), 3,39 – 3,29 (m, 1H),

3,13 (ddd, J = 15,5, 11,8, 7,1 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 15,5, 9,6, 3,3 Hz, 1H), 1,74 – 1,69 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,27 – 1,21 (m, 16H), 0,86 – 0,83 (m, 3H).

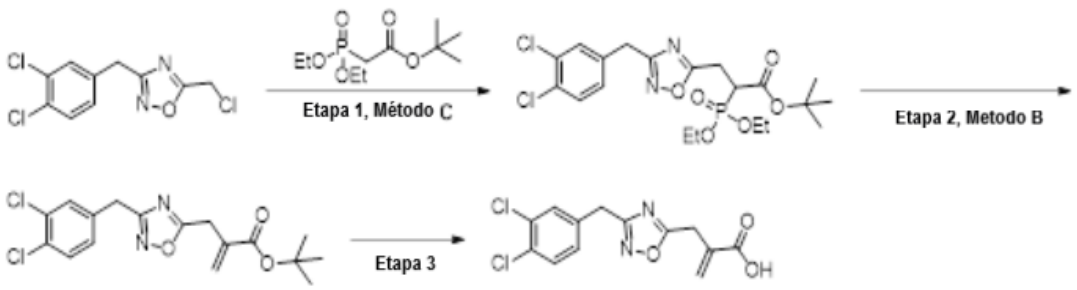
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de terc-butilo (3,72 g, 5,4 mmol), 65 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,60 g, 4,98 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 344,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,36 (s, 1H), 6,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,61 – 5,49 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,30 – 1,14 (m, 10H), 0,88 – 0,82 (m, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,60 g, 4,98 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)acrílico (1,17 g, 4,40 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 266,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,48 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,73 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 – 1,15 (m, 10H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 14 – Ácido 2-((3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método C a partir de 5-(clorometil)-3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol (5,00 g, 18,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de EtOAc/isohexano) para producir3-(3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (2,74 g, 3,1 mmol, 55 % de pureza) como un aceite de naranja. LCMS m/z 437,1/439,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+).

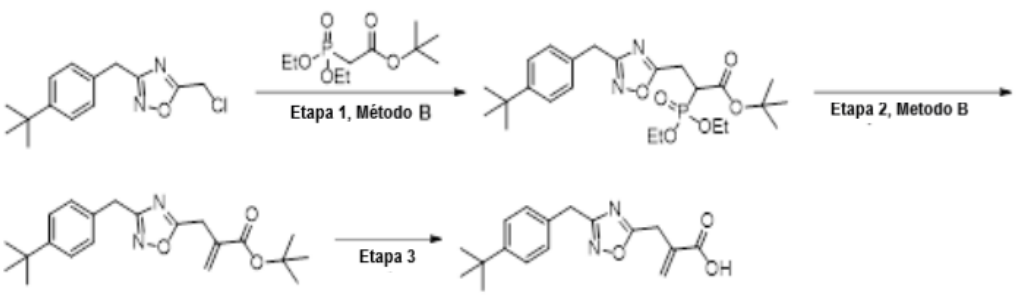
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (2,74 g, 3,1 mmol, 55 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,39 g, 0,80 mmol, 76 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 315,6 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,23 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,39 g, 0,80 mmol, 76 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (239,91 g, 0,76 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 314,8 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

Ejemplo 15 – Ácido 2-((3-(4-(terc-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método B a partir de 3-(4-(terc-butil)bencil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (2,33 g, 6,51 mmol, 74 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(4-(terc-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,0 g, 2,0 mmol) como un aceite naranja. LCMS m/z 503,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 5H), 3,98 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,54 (ddd, J = 23,4, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 16,8, 8,7, 4,5 Hz, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 24H).

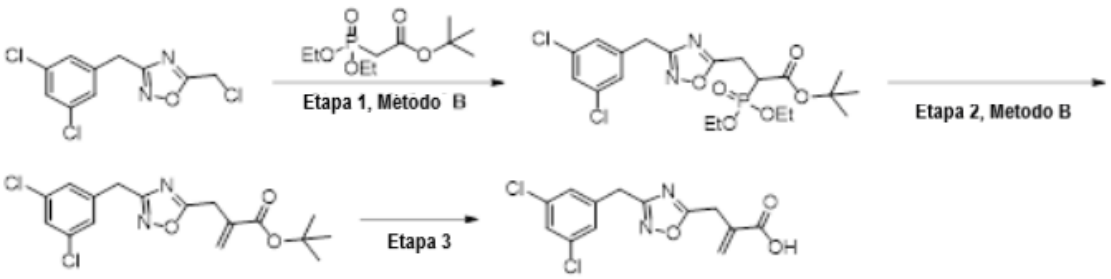
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-(terc-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,0 g, 2,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(terc-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,58 mmol, 69 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 300,8 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 – 7,30 (m, 2H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 6,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,90 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,24 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(terc-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,58 mmol, 69 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 30 x 100 mm, 40-70 % de MeCN en agua, 0,1 % de ácido fórmico) para obtener ácido 2-((3-(4-(terc-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (100 mg, 0,33 mmol) como un aceite amarillo pegajoso. LCMS m/z 300,8 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 2H), 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 9H).

Ejemplo 16 – Ácido 2-((3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método B a partir de 5-(clorometil)-3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol (4,18 g, 9,2 mmol, 61 % de pureza), excepto que no se usó yoduro de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,0 g, 2,0 mmol) como un aceite naranja. LCMS m/z 503,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 5H), 3,98 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,54 (ddd, J = 23,4, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 16,8, 8,7, 4,5 Hz, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 24H).

Etapa 2

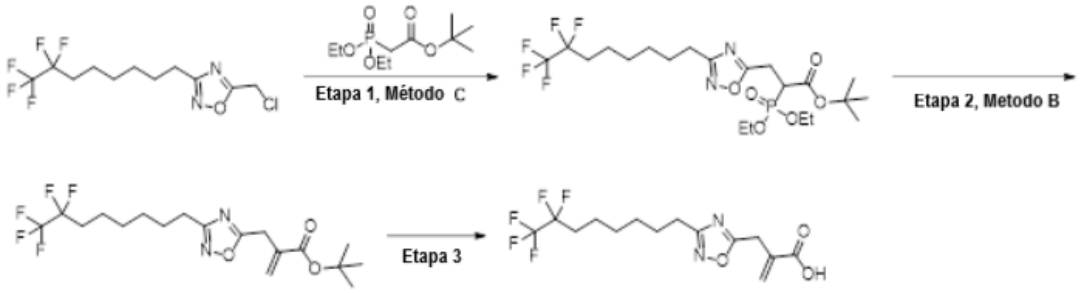
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,0 g, 2,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,61 g, 1,6 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 313,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,93 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (610 mg, 1,57 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de

EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (230 g, 0,71 mmol) como un aceite amarillo palido. LCMS m/z 313,5/315,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,52 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,93 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,93 (d, J = 1,2 Hz, 2H).

Ejemplo 17 – Ácido 2-((3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método C a partir de 5-(clorometil)-3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol (2,74 g, 8,53 mmol), excepto que la reacción se calentó a 60 °C. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,754 g, 1,3 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 558,9 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,17 – 3,95 (m, 4H), 3,55 (ddd, J = 23,3, 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,42 – 3,28 (m, 2H), 3,22 (ddd, J = 16,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,15 (tq, J = 16,2, 7,8 Hz, 2H), 1,68 – 1,55 (m, 2H), 1,48 (p, J = 7,6, 6,8 Hz, 14H), 1,29 – 1,19 (m, 6H).

Etapa 2

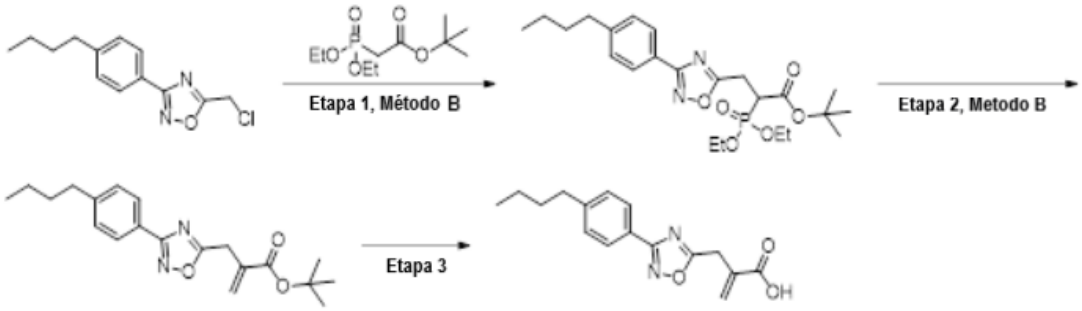
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,754 g, 1,3 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,326 g, 0,78 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 357,6 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 2H),

2,27 – 2,07 (m, 2H), 1,63 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,55 – 1,43 (m, 3H), 1,43 – 1,27 (m, 12H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,326 g, 0,78 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,188 g, 0,52 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 357,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,17 (tt, J = 19,3, 7,8 Hz, 2H), 1,64 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,27 (m, 4H).

Ejemplo 18 – Ácido 2-((3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método B a partir de 3-(4-butilfenil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (2,80 g, 7,37 mmol, 66 % de pureza), excepto que se usó yoduro de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,72 g, 3,5 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 489,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 – 7,85 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 4,11 (qdd, J = 7,9, 6,6, 5,0 Hz, 4H), 3,67 (ddd, J = 23,4, 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27 (q, J = 6,9 Hz, 8H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

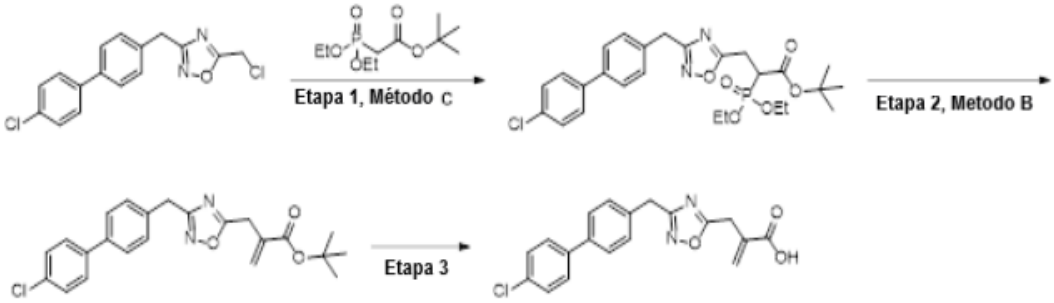
Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,72 g, 3,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,0 g, 2,8 mmol) como un aceite amarillo pálido. LCMS m/z 287,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,97 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,69 – 2,61 (m, 2H), 1,63 – 1,53 (m, 2H), 1,34 (m, 11H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,0 g, 2,8 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (775 g, 2,7 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 286,7 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 6,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,69 – 2,61 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,32 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 19 – Ácido 2-((3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método C a partir de 3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (1,52 g, 1 Eq, 4,76 mmol), excepto que la reacción se calentó a 60 °C. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de

terc-butilo (0,529 g, 0,89 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 559,5 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,71 – 7,56 (m, 4H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 4,14 – 3,96 (m, 6H), 3,55 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,42 – 3,18 (m, 2H), 1,31 – 1,18 (m, 15H).

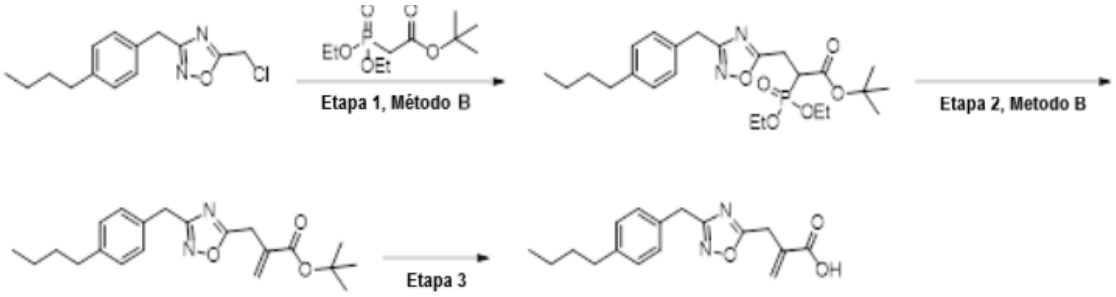
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato (0,529 g, 0,89 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,178 g, 0,39 mmol, 91 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 355,6 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 – 7,64 (m, 2H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,178 g, 0,39 mmol, 91 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (72 g, 0,20 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 355,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

Ejemplo 20 – Ácido 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método B a partir de 3-(4-butilbencil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (1,10 g, 3,9 mmol), excepto que no se usó yoduro de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,85 g, 1,8 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 481,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,13 – 4,01 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,64 – 3,46 (m, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 2,56 – 2,53 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,26 – 1,18 (m, 8H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

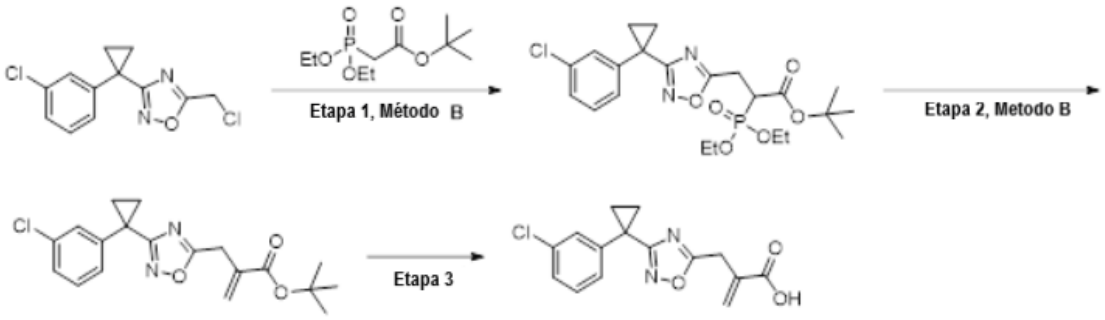
Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato (0,85 g, 1,8 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,62 g, 1,74 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 301,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,23 – 6,19 (m, 1H), 5,90 – 5,86 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,33 – 1,26 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,62 g, 1,74 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/heptano) para obtener ácido 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,523 g, 1,72 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 301,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, br. 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,29 – 6,25 (m, 1H), 5,93 – 5,89 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,57 – 2,53 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 21 – Ácido 2-((3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método B a partir de 5-(clorometil)-3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol (2,24 g, 7,41 mmol, 89 % de pureza), excepto que no se usó yoduro de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,60 g, 3,3 mmol) como un aceite incoloro pegajoso. LCMS m/z 501,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 – 7,39 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 4,14 – 3,99 (m, 4H), 3,53 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 3,21 (ddd, J = 16,8, 8,9, 4,5 Hz, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,29 – 1,21 (m, 6H).

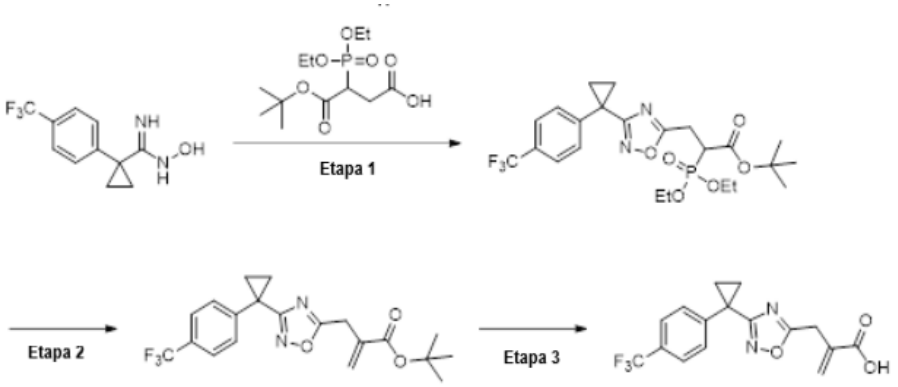
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,60 g, 3,3 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/ciclohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,88 g, 2,3 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 383,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 6,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 4H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,88 g, 2,3 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/heptano) para obtener ácido 2-((3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (670 mg, 2,1 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 305,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 3H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,51 – 1,38 (m, 4H).

Ejemplo 22 – Ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de N-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida (1,12 g, 1,5 eq., 4,59 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,532 g, 0,93 mmol, 91 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 541,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 18,7, 8,0 Hz, 2H), 4,14 – 3,99 (m, 4H), 3,52 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,26 (m, 1H), 3,20 (ddd, J = 16,8, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,57 – 1,14 (m, 19H).

Etapa 2

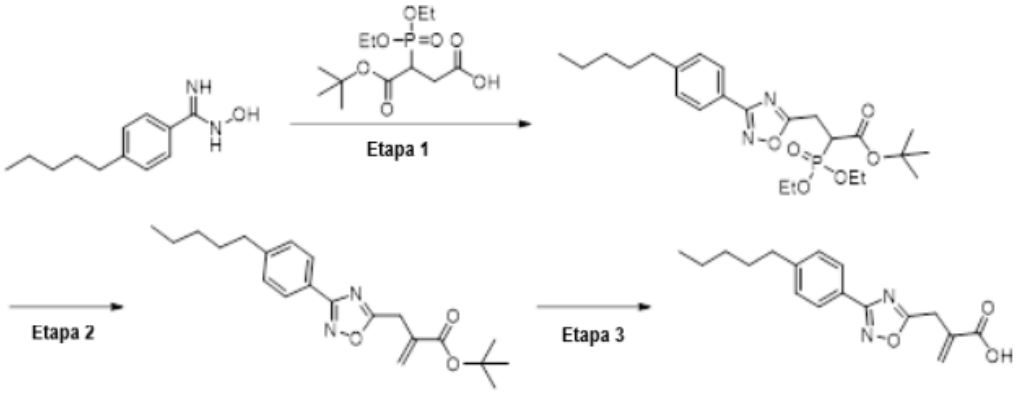
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato

de terc-butilo (0,532 g, 0,93 mmol, 91 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,107 g, 0,27 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 339,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,56 – 1,39 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,107 g, 0,27 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (70 g, 0,20 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 339,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,58 – 1,39 (m, 4H).

Ejemplo 23 – Ácido 2-((3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de N-hidroxi-4-pentilbencimidamida (0,95 g, 1,5 Eq, 4,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para producir 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,509 g, 1,0 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 503,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 4,18 – 4,04 (m, 4H),

3,67 (ddd, J = 23,4, 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,52 – 3,27 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,61 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 – 1,22 (m, 10H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

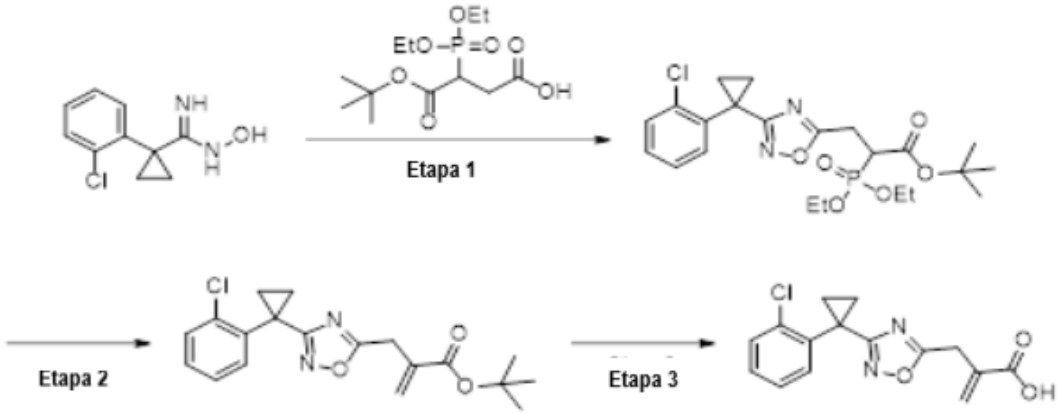
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,509 g, 1,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,268 g, 0,74 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 301,5 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 – 7,86 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,60 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,40 – 1,22 (m, 13H), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,268 g, 0,74 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (185 g, 0,61 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 301,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 6,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,02 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,70 – 1,52 (m, 2H), 1,41 – 1,19 (m, 4H), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 24 – Ácido 2-((3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de 1-(2-clorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (729 mg, 2,77 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 3-(3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,43 mg, 0,84 mmol) como una goma incolora clara. LCMS m/z 485,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 4H), 3,59 – 3,45 (m, 1H), 3,36 – 3,13 (m, 2H), 1,66 – 1,50 (m, 2H), 1,43 – 1,39 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,30 – 1,20 (m, 6H).

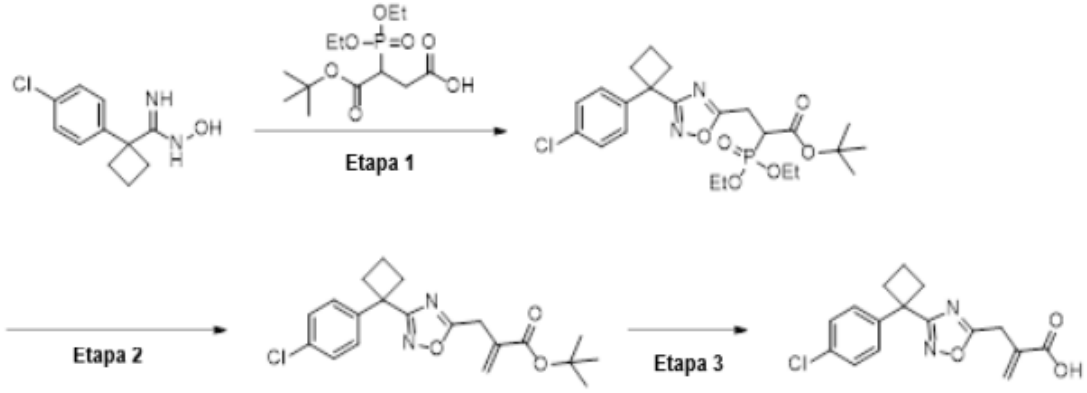
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,43 g, 0,84 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,300 g, 0,79 mmol) como un aceite incoloro y claro. LCMS m/z 305,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 6,24 – 6,19 (m, 1H), 5,90 – 5,86 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,61 – 1,54 (m, 2H), 1,44 – 1,37 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,300 g, 0,79 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,225 g, 0,70 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 305,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, br. 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 6,28 – 6,23 (m, 1H), 5,91 – 5,86 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 2H), 1,47 – 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 25 – Ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de 1-(4-clorofenil)-N-hidroxiciclobutano-1-carboximidamida (596 mg, 1 eq., 2,18 mmol, 82 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexane) para obtener 3-(3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (602 g, 0,72 mmol, 60 % de pureza) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 520,5 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 4,10 – 4,00 (m, 4H), 3,52 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,6 Hz, 1H), 3,38 – 3,17 (m, 2H), 2,80 – 2,57 (m, 4H), 2,09 – 1,86 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,25 – 1,20 (m, 6H).

Etapa 2

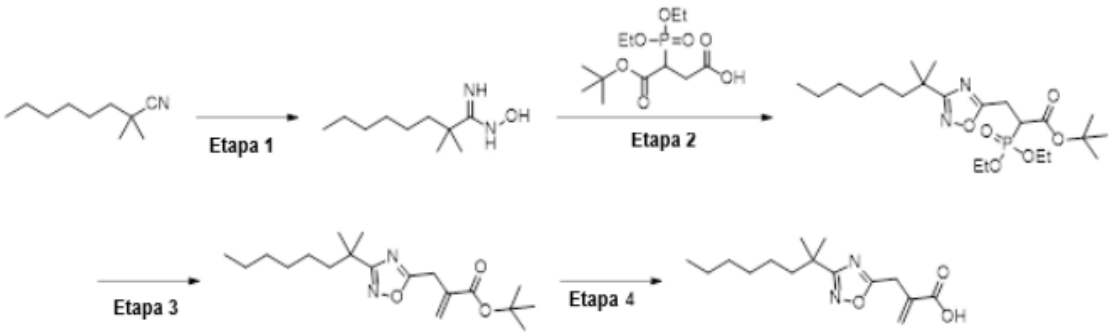
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-

butilo (602 mg, 0,72 mmol, 60 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato (250 mg, 0,64 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 319,2/321,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 6,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,68 – 2,57 (m, 2H), 2,09 – 1,85 (m, 2H), 1,20 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (250 mg, 0,64 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de EtOAc/isohexano) para ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (164 mg, 0,50 mmol) como una goma incolora pegajosa. LCMS m/z 319,1/321,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,56 (m, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H).

Ejemplo 26 – Ácido 2-((3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (1,22 g, 17,6 mmol) y bicarbonato de sodio (1,48 g, 17,6 mmol) en IPA (20 ml) se agitó durante 15 min. Se agregó 2,2-dimetiloctanonitrilo (2,50 g, 14,7 mmol, 90 % de pureza) y la mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con IPA (3 x 20 ml). El filtrado se concentró para obtener N-hidroxi-2,2-

dimetiloctanimidamida (2,70 g, 14 mmol) como un aceite naranja pegajoso, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de N-hidroxi-2,2-dimetiloctanimidamida bruta (1,44 g, 7,35 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,92 g, 2,1 mmol, 50 % de pureza) como un aceite marrón suave. LCMS m/z 483,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 3,99 (m, 4H), 3,54 (ddd, J = 23,3, 11,1, 4,3 Hz, 1H), 3,40 – 3,28 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,7, 8,7, 4,3 Hz, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,29 – 1,16 (m, 10H), 1,03 (s, 6H), 0,88 – 0,81 (m, 6H).

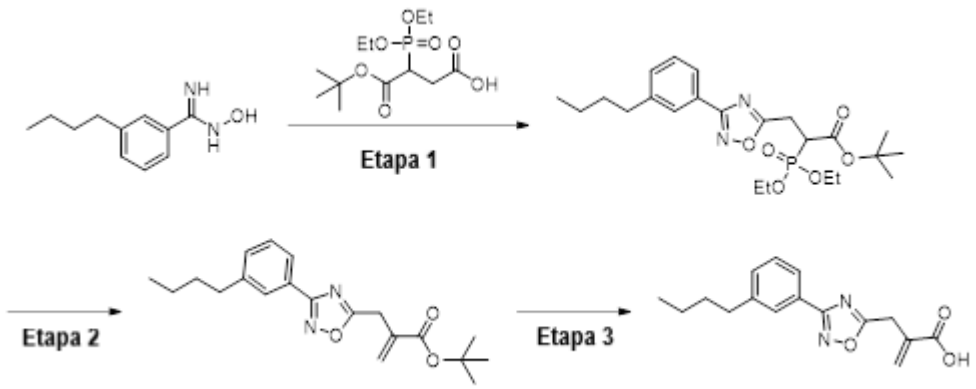
Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,92 g, 2,1 mmol, 50 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (504 mg, 1,5 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 337,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,61 – 1,53 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,25 (s, 6H), 1,23 – 1,13 (m, 6H), 1,13 – 1,01 (m, 2H), 0,83 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 4

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (504 mg, 1,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (405 g, 1,4 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 281,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,67 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,30 – 1,10 (m, 12H), 1,10 – 0,99 (m, 2H), 0,83 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 27 – Ácido 2-((3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de 3-butil-N-hidroxibencimidamida (728 mg, 1,1 Eq, 3,37 mmol, 89 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-85 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua) para producir 3-(3-(3-butilfenil)-1 2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,65 g, 1,3 mmol, 90 % de pureza) como una goma incolora clara. LCMS m/z 411,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 – 7,73 (m, 2H), 7,54 – 7,37 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 4H), 3,76 – 3,59 (m, 1H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,36 – 1,21 (m, 8H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 2

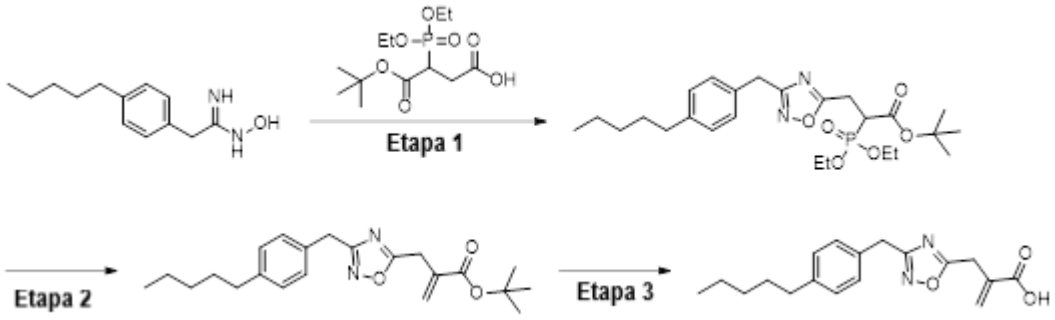
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,65 g, 1,3 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,400 g, 1,1 mmol) como un aceite incoloro y claro. LCMS m/z 287,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,53 – 7,37 (m, 2H), 6,31 – 6,25 (m, 1H), 6,00 – 5,93 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,73 – 2,61 (m, 2H), 1,64 – 1,52 (m, 2H), 1,38 – 1,26 (m, 11H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,400 g, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-

il)metil)acrílico (190 g, 0,66 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 287,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 6,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 2H), 1,38 – 1,25 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 28 – Ácido 2-((3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de N-hidroxi-2-(4-pentilfenil)acetimidamida (780 mg, 1,05 eq., 3,22 mmol, 91 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua) para producir 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,27 mg, 0,52 mmol) como una goma marrón pálida clara. LCMS m/z 495 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,18 – 7,14 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 2H), 4,13 – 4,01 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,61 – 3,48 (m, 1H), 3,32 – 3,16 (m, 4H), 1,60 – 1,49 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,26 – 1,19 (m, 10H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

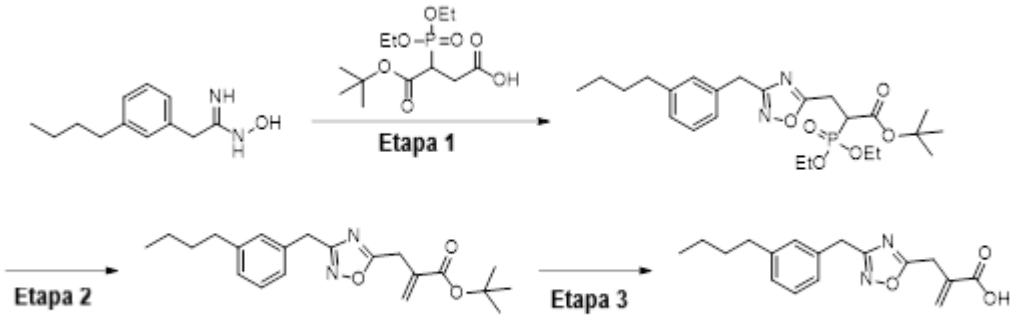
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,27 g, 0,52 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,12 g, 0,31 mmol) como un aceite incoloro y claro. LCMS m/z 315,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,25 – 6,16 (m, 1H), 5,92 – 5,81 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,56 – 2,52 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,34 – 1,18 (m, 13H), 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,12 g, 0,31 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (50 g, 0,16 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 315,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,54 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,54 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,28 (dddd, J = 14,9, 9,3, 6,8, 2,1 Hz, 4H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 29 – Ácido 2-((3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 2-(3-butilfenil)-N-hidroxiacetimidamida (2,66 g, 1 eq., 11,2 mmol, 87 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,68 g, 2,9 mmol, 84 % de pureza) como aceite naranja oscuro. LCMS m/z 503,3 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa 2

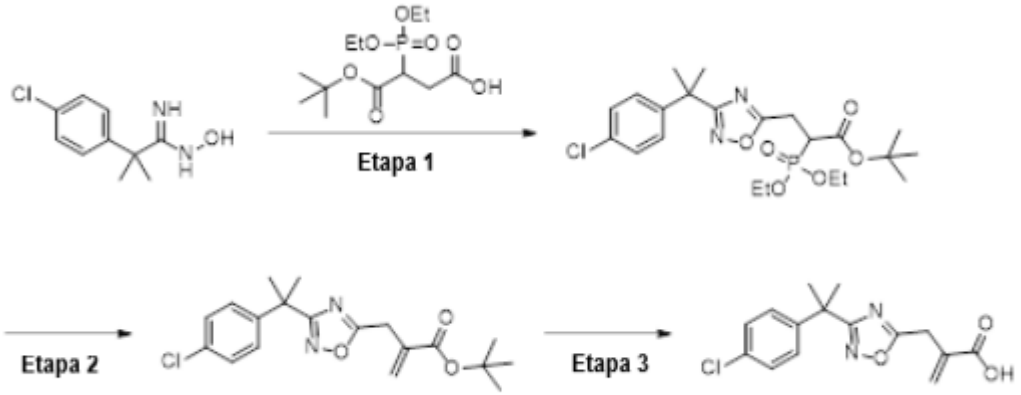
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,68 g, 2,9 mmol, 84 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato (0,98 g, 2,6 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 300,7 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 7,9, 1,9 Hz, 3H), 6,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,88 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,52 (tt, J = 8,3, 6,5 Hz, 2H), 1,32 – 1,26 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,98 g, 2,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (700 g, 2,2 mmol) como un aceite amarillo pegajoso. LCMS m/z 301,6 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,54 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,53 (tt, J = 7,9, 6,4 Hz, 2H), 1,30 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 30 – Ácido 2-((3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de 2-(4-clorofenil)-N-hidroxi-2-metilpropanimidamida (0,98 g, 4,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para producir 3-(3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-

(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,320 g, 0,65 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 509,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 4,15 – 3,98 (m, 4H), 3,51 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,40 – 3,27 (m, 1H), 3,22 (ddd, J = 16,8, 8,7, 4,4 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 1,28 (s, 9H), 1,26 – 1,20 (m, 6H).

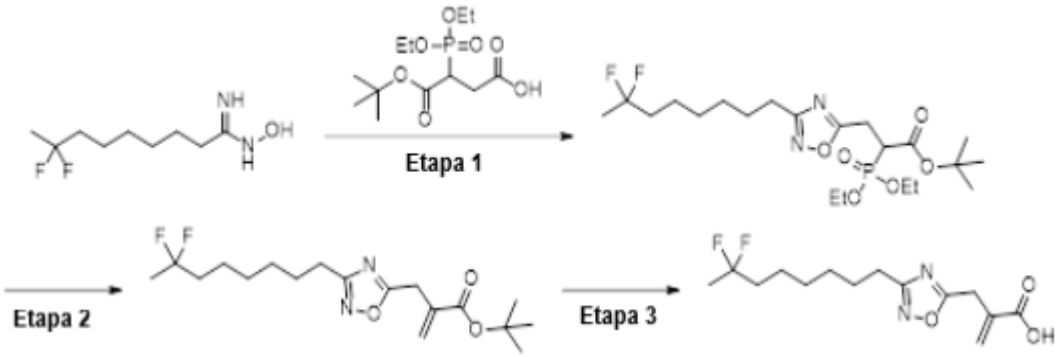
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,320 g, 0,65 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,133 g, 0,36 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 307,5 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,40 – 7,26 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,27 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,133 g, 0,36 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (78 g, 0,25 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 307,5 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, br. 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 6,28 – 6,23 (m, 1H), 5,91 – 5,86 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 2H), 1,47 – 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 31 – Ácido 2-((3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 8,8-difluoro-N-hidroxinonanimidamida (1,06 g, 5,07 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de ert-butilo (1,28 g, 2,6 mmol) como un aceite amarillo claro. LCMS m/z 505,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,02 (m, 4H), 3,56 (ddd, J = 23,3, 11,1, 4,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,66 – 1,46 (m, 5H), 1,43 – 1,19 (m, 21H).

Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,28 g, 2,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,650 g, 1,8 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 303,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,96 – 5,83 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,67 – 1,51 (m, 5H), 1,34 (s, 15H).

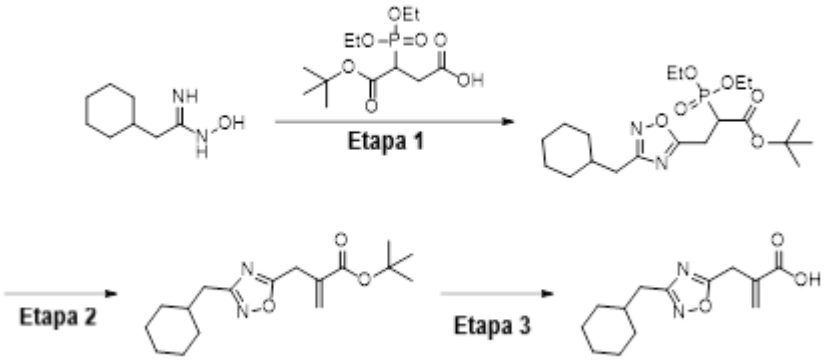
Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,650 g, 1,8 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexane) para obtener ácido 2-((3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-

il)metil)acrílico (0,479 g, 1,6 mmol, 86 %, 98 % de pureza) como un aceite incoloro claro.

LCMS m/z 303,6 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), 1,70 – 1,51 (m, 5H), 1,44 – 1,25 (m, 6H).

Ejemplo 32 – Ácido 2-((3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 2-ciclohexil-N-hidroxiacetimidamida (553 mg, 2,90 mmol, 82 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (356 g, 0,78 mmol, 94 % de pureza) como un aceite marrón pálido. LCMS m/z 431,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ,67 (m, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,41 – 3,17 (m, 2H), 2,53 (s, 1H), 1,72 – 1,54 (m, 6H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (m, 6H), 1,19 – 1,08 (m, 2H), 1,03 – 0,91 (m, 2H).

Etapa 2

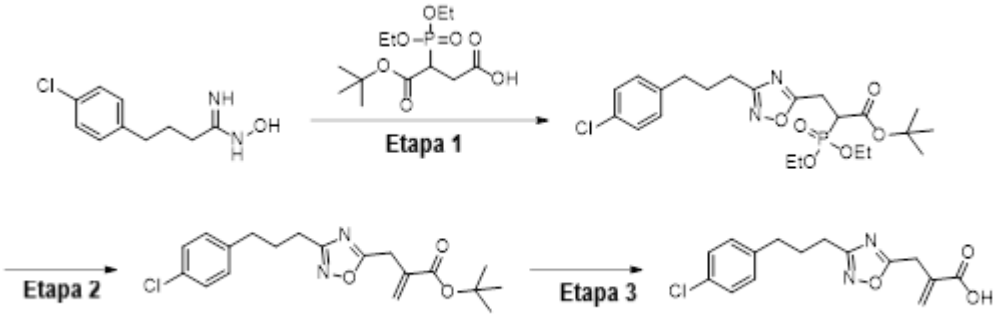
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (356 mg, 0,78 mmol, 94 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (125 g, 0,39 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 251,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 6,34 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,58 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,77 – 1,65 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,35 – 1,17 (m, 3H), 1,09 – 0,97 (m, 2H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (125 mg, 0,39 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (55,6 mg, 0,20 mmol) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 251,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (br. s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,32 (br. s, 1H), 2,53 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,75 – 1,55 (m, 5H), 1,31 – 1,07 (m, 3H), 1,04 – 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 33 – Ácido 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de 4-(4-clorofenil)-N-hidroxibutanimidamida (1,00 g, 1 eq., 3,71 mmol, 79 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,73 g, 1,5 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 487,1/489,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 4,14 – 3,99 (m, 5H), 3,40 – 3,17 (m, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 4H), 1,95 – 1,84 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,29 – 1,19 (m, 6H).

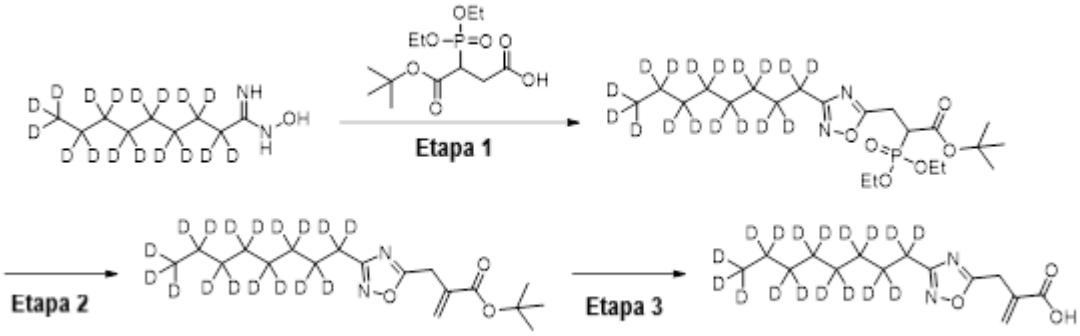
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,73 g, 1,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,345 g, 0,92 mmol) como un aceite amarillo pálido. LCMS m/z 307,0/309,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 6,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,69 – 2,57 (m, 4H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,345 g, 0,92 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,23 g, 0,74 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 307,0/309,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 6,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,91 (p, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 34 – Ácido 2-((3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de N-hidroxinonanimidamida-d17 (0,917 g, 1 Eq, 4,84 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (145 g, 0,30 mmol) como un aceite naranja claro. LCMS m/z 464,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ 4,14 – 4,03 (m, 4H), 3,55 (ddd, J = 23,3, 11,1, 4,3 Hz, 1H), 3,39 – 3,32 (m, 1H), 3,22 (ddd, J = 16,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,29 – 1,21 (m, 6H).

Etapa 2

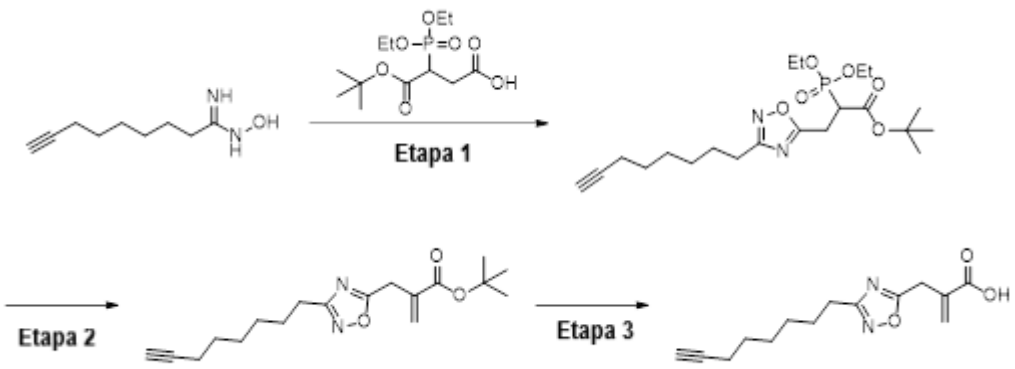
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (145 mg, 0,30 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (21 g, 0,6 mmol) como un aceite amarillo pálido. LCMS m/z 284,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,35 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (21 mg, 0,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexane) para obtener Ácido 2-((3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (3,5 mg, 12 µmol, 21 %, 100 % de pureza) como un aceite incoloro claro.

LCMS m/z 284,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,54 (s, 1H), 5,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 1,4, 0,7 Hz, 2H). No se observó 1 protón intercambiable.

Ejemplo 35 – Ácido 2-((3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxinon-8-inimidamida (1,00 g, 5,35 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,68 g, 1,4 mmol, 90 % de pureza) como un aceite naranja oscuro. LCMS m/z 465,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,03 (m, 4H), 3,63 – 3,50 (m, 2H), 3,29 – 3,12 (m, 1H), 2,73 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,14 (td, J = 6,8, 2,6 Hz, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 2H), 1,45 – 1,39 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,29 – 1,21 (m, 8H).

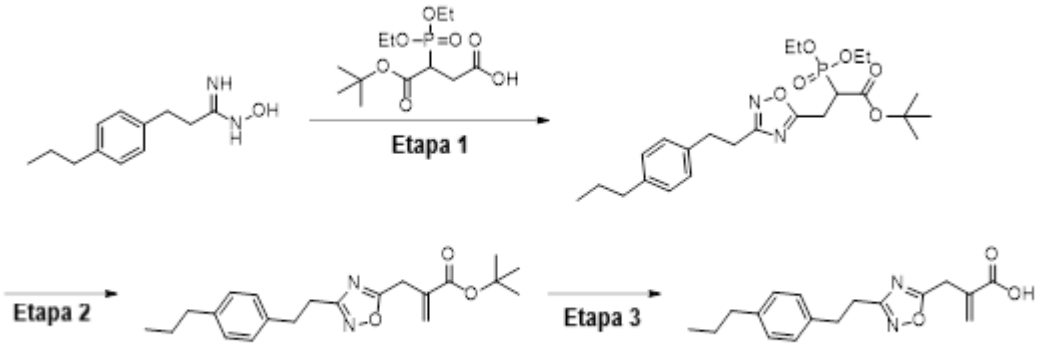
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato de terc-butilo (0,68 g, 1,4 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,22 g, 0,62 mmol, 90 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 262,9 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,73 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14 (td, J = 6,8, 2,6 Hz, 2H), 1,63 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,47 – 1,20 (m, 15H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,22 g, 0,62 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (171 g, 0,63 mmol) como un aceite amarillo pegajoso. LCMS m/z 267,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,74 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14 (td, J = 6,8, 2,6 Hz, 2H), 1,63 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,48 – 1,13 (m, 6H).

Ejemplo 36 – Ácido 2-((3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-3-(4-propilfenil)propanimidamida (0,72 g, 1 Eq, 2,7 mmol, 78 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,35 g, 0,60 mmol, 83 % de pureza) como un aceite naranja oscuro. LCMS m/z 503,27 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,12 – 7,06 (m, 4H), 4,14 – 4,04 (m, 4H), 3,63 – 3,55 (m, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,29 – 3,14 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 4H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30 – 1,22 (m, 8H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

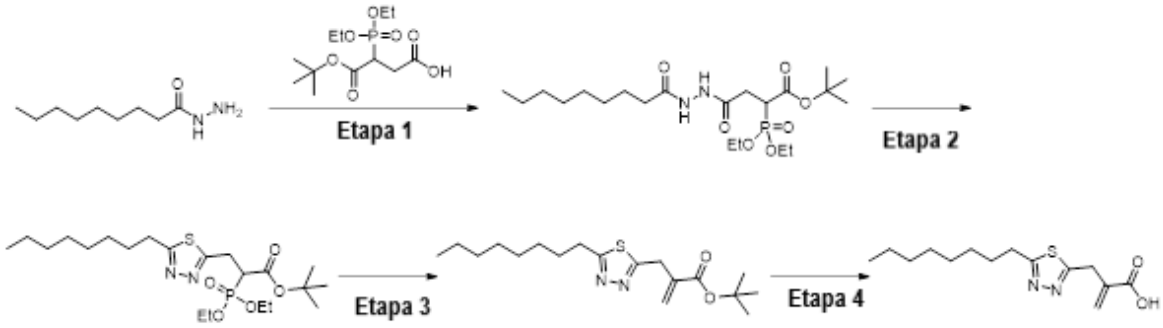
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,35 g, 0,60 mmol, 83 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 g, 0,22 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 357,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,94 (q, J = 3,6 Hz, 4H), 2,52 – 2,51 (m, 2H), 1,60 – 1,49 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 mg, 0,22 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (52 g, 0,16 mmol) como un aceite amarillo pegajoso. LCMS m/z 301,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 4H), 6,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,93 (d, J = 3,2 Hz, 4H), 2,53 – 2,51 (m, 2H), 1,55 (dt, J = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 37 – Ácido 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,371 g, 1,93 mmol) a una mezcla de ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (0,50 g, 1,61 mmol), nonanohidrazida (0,333 g, 1,93 mmol), DMAP (39 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (0,56 ml, 3,2 mmol) en DCM (8 ml). La mezcla se agitó durante 3,5 días a temperatura ambiente y luego se diluyó con NH_4Cl sat. ac. (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener 2-(dietoxifosforil)-4-(2-nonanoilhidrazineil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (0,658 g, 1,1 mmol, 80 % de pureza) como un aceite claro e incoloro que se solidificó al reposar. LCMS m/z 487,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,83 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 4,15 – 3,97 (m, 4H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,76 (ddd, J = 16,3, 11,5, 6,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,09 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,33 – 1,18 (m, 16H), 0,93 – 0,80 (m, 3H).

Etapa 2

Una mezcla de 2-(dietoxifosforil)-4-(2-nonanoilhidrazineil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (0,658 g, 1,1 mmol, 80 % de pureza) y reactivo de Lawesson (0,550 g, 1,36 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante 1 h a 60 °C, luego a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (450 g, 0,78 mmol, 80 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 463,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,16 – 4,02 (m, 4H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,30 (m, 1H), 3,03 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,73 – 1,61 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,32 – 1,20 (m, 16H), 0,88 – 0,83 (m, 3H).

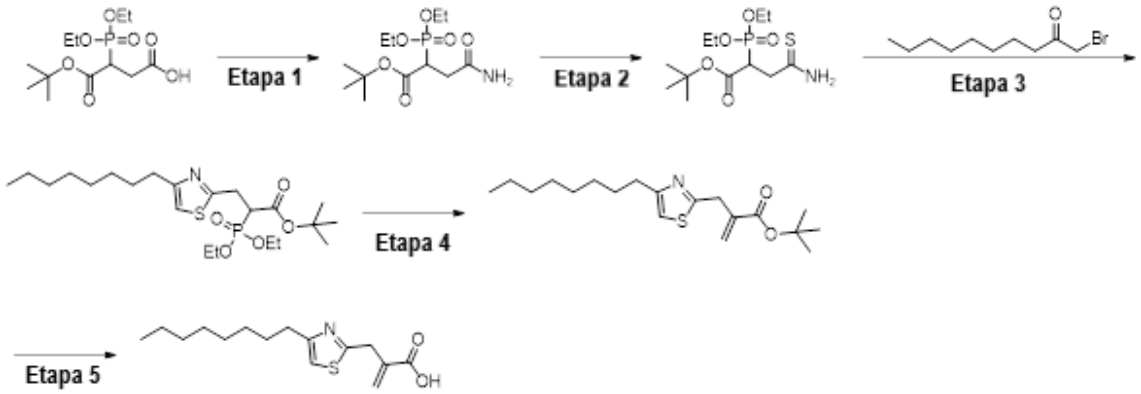
Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (450 mg, 0,78 mmol, 80 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (175 mg, 0,52 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 339,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,02 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,34 – 1,19 (m, 10H), 0,89 – 0,82 (m, 3H).

Etapa 4

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (175 mg, 0,52 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrílico (71 g, 0,25 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 283,5 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,68 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,36 – 1,16 (m, 10H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 38 – Ácido 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Una mezcla de ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (2,00 g, 6,45 mmol), cloruro de amonio (517 mg, 9,67 mmol) y DIPEA (1,7 ml, 9,67 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a RT durante 15 min. Se agregó HATU (2,94 g, 7,73 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 30 min, luego se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM), luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) para producir 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoato (1,63 g, 5,2 mmol) de terc-butilo como un sólido blanco. LCMS m/z 332,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 4H), 3,22 (ddd, J = 23,3, 11,5, 3,4 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J = 16,4, 11,4, 7,2 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 16,4, 9,5, 3,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,28 – 1,22 (m, 6H).

Etapa 2

Se agregó reactivo de Lawesson (549 mg, 1,36 mmol) a una solución de 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (0,70 g, 2,26 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C, se enfrió a RT y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-tioxobutanoato de terc-butilo (0,621 g, 1,8 mmol, 92 % de pureza) como una goma amarilla gruesa. LCMS m/z 348,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,53 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 4H), 3,83 – 3,66 (m, 1H), 3,08 (ddd, J = 16,0, 11,5, 6,5 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J = 16,0, 9,8, 3,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,31 – 1,21 (m, 6H).

Etapa 3

Una solución de 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-tioxobutanoato de terc-butilo (0,621 g, 1,8 mmol, 92 % de pureza) y 1-bromodecan-2-ona (792 mg, 2,86 mmol, 85 % de pureza) en EtOH (19 ml) se calentó a 80 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió a RT y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octiltiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,602 g, 1,0 mmol, 80 % de pureza) como un aceite naranja claro. LCMS m/z 462,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,14 (s, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 4H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,29 – 1,21 (m, 16H), 0,89 – 0,82 (m, 3H).

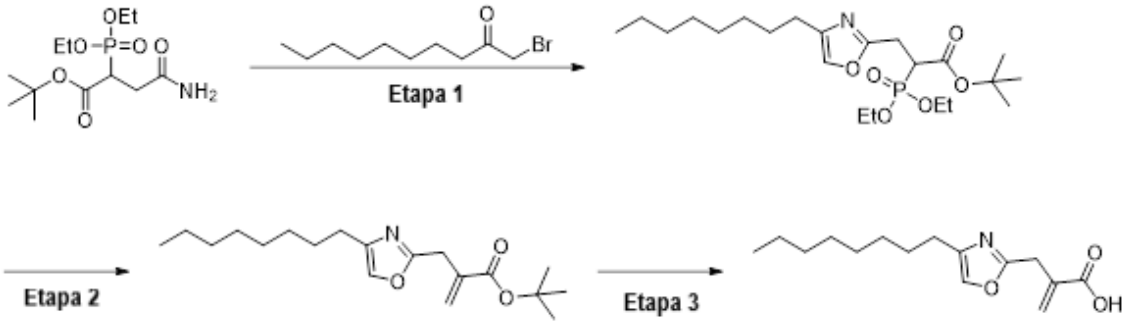
Etapa 4

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octiltiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,602 g, 1,0 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,275 g, 0,77 mmol, 94 % de pureza) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 338,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,10 (s, 1H), 6,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,79 – 5,73 (m, 1H), 3,90 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 2,66 – 2,59 (m, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,32 – 1,19 (m, 10H), 0,89 – 0,82 (m, 3H).

Etapa 5

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,275 g, 0,77 mmol, 94 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrílico (110 g, 0,37 mmol) como un aceite amarillo claro. LCMS m/z 282,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,69 (br s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 10H), 0,88 – 0,80 (m, 3H).

Ejemplo 39 – Ácido 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó trifluorometanosulfonato de plata (136 mg, 0,53 mmol) a una suspensión de 1-bromodecan-2-ona (100 mg, 0,43 mmol) y 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (164 mg, 0,53 mmol) en EtOAc (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en la oscuridad durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con salmuera (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octiloxazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,030 g, 56 mmol, 83 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/ 446,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 4H), 3,41 (ddd, J = 22,8, 11,5, 3,9 Hz, 1H), 3,17 (ddd, J = 16,3, 11,5, 8,3 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J = 16,4, 8,8, 3,9 Hz, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 2H), 1,55 – 1,45 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,27 – 1,23 (m, 16H), 0,87 – 0,84 (m, 3H).

Etapa 2

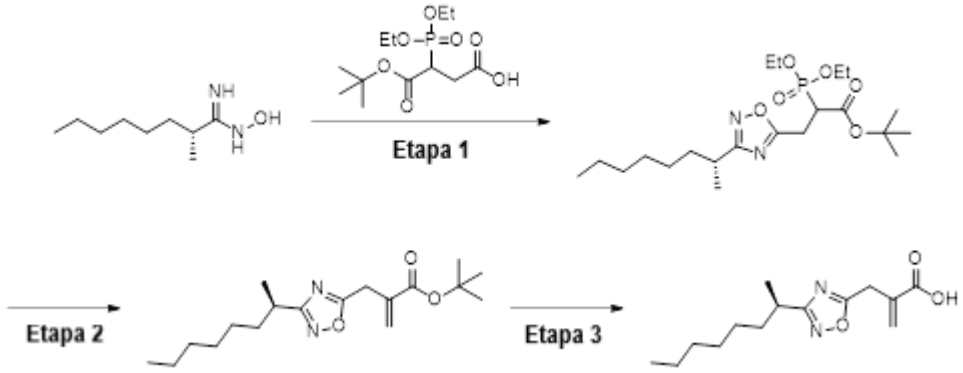
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octiloxazol-2-il)propanoato de terc-butilo (142 mg, 0,32 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,053 g, 0,12 mmol, 75 % de pureza) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 266,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,68 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,13 (d, J =

1,4 Hz, 1H), 5,74 – 5,68 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,27 – 1,24 (m, 10H), 0,87 – 0,85 (m, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,053 g, 0,12 mmol, 75 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para obtener ácido 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico (0,020 g, 75 µmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 266,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,66 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,58 – 1,46 (m, 2H), 1,31 – 1,21 (m, 10H), 0,90 – 0,81 (m, 3H).

Ejemplo 40 – Ácido (R)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de (R)-N-hidroxi-2-metiloctanimidamida (1,46 g, 7,20 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-((R)-octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,79 g, 2,8 mmol, 70 % de pureza) como un aceite amarillo claro pálido. LCMS m/z 469,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,18 – 4,01 (m, 4H), 3,63 – 3,46 (m, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,97 – 2,82 (m, 1H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,30 – 1,15 (m, 17H), 0,84 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

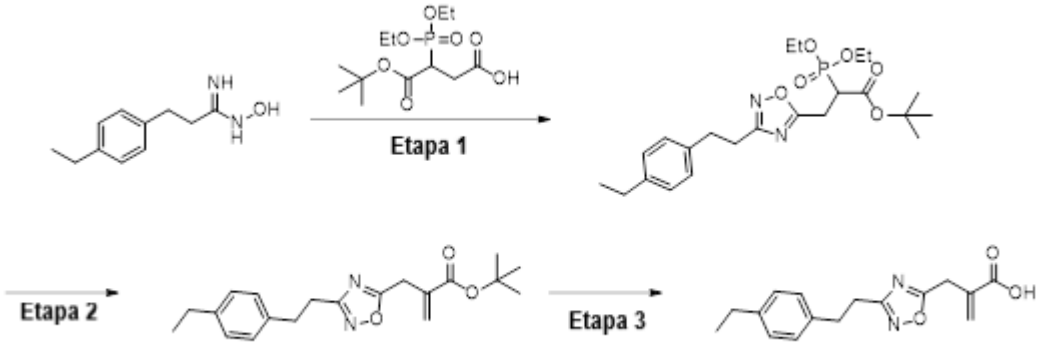
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-((R)-octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato de terc-butilo (1,79 g, 2,8 mmol, 70 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MTBE/isohexano) para obtener (R)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,0 g, 2,8 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 267,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,29 – 6,18 (m, 1H), 5,97 – 5,84 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,99 – 2,78 (m, 1H), 1,70 – 1,45 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,29 – 1,09 (m, 11H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de (R)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,0 g, 2,8 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-35 % de MTBE/isohexano) para obtener (R)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)ácido acrílico (0,696 g, 2,5 mmol) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 267,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, br. 1H), 6,37 – 6,19 (m, 1H), 5,98 – 5,81 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,03 – 2,76 (m, 1H), 1,75 – 1,41 (m, 2H), 1,34 – 1,01 (m, 11H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 41 – Ácido 2-((3-(4-etilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 3-(4-etilfenil)-N-hidroxipropanimidamida (1,10 g, 5,03 mmol, 88 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-etilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-

il)propanoato de terc-butilo (0,55 g, 1,1 mmol, 94 % de pureza) como un aceite naranja oscuro. LCMS m/z 489,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,11 (s, 4H), 4,15 – 4,05 (m, 4H), 3,58 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,2 Hz, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 3,24 (ddd, J = 16,9, 8,8, 4,4 Hz, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 4H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30 – 1,22 (m, 6H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

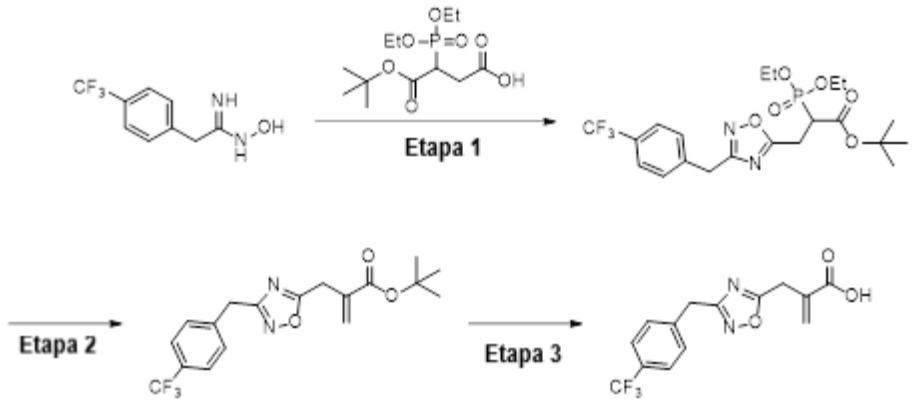
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-etilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,55 g, 1,1 mmol, 94 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-etilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,28 g, 0,65 mmol, 79 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 287,5 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,15 – 7,07 (m, 4H), 6,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,94 (q, J = 3,3 Hz, 4H), 2,55 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-etilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,28 g, 0,65 mmol, 79 % de pureza). El producto bruto se purificó por HPLC (columna Waters XSelect CSH C18, 5 µm 30 x 100 mm, 40-70 % de MeCN en agua, 0,1 % de ácido fórmico) para obtener ácido 2-((3-(4-etilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (80 mg, 0,28 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 286,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,11 (d, J = 1,2 Hz, 4H), 6,28 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,93 (s, 4H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 42 – Ácido 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetimidamida (0,60 g, 2,5 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,28 g, 0,54 mmol) como aceite naranja oscuro. LCMS m/z 515,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,11 – 3,96 (m, 4H), 3,53 (ddd, J = 23,4, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,39 – 3,13 (m, 2H), 1,27 – 1,19 (m, 15H).

Etapa 2

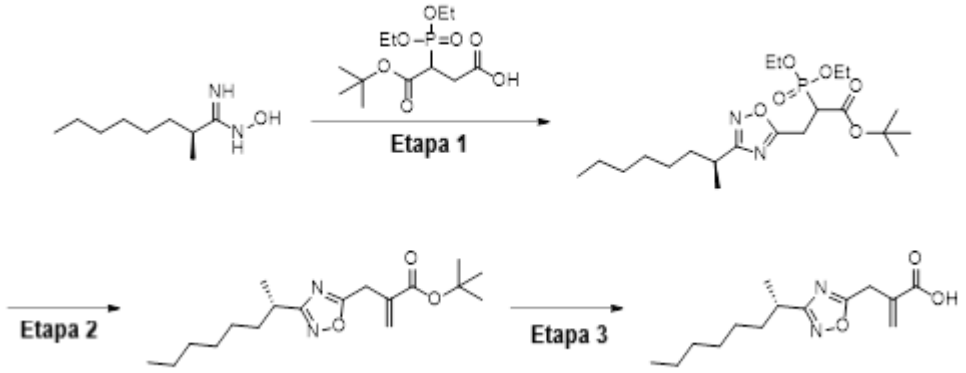
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,28 g, 0,54 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (130 g, 0,35 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 313,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (130 mg, 0,35 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (110 mg, 0,35 mmol) como un aceite incoloro. (3135-108).

LCMS m/z 313,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

Ejemplo 43 – Ácido (S)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de (S)-N-hidroxi-2-metiloctanimidamida (1,63 g, 8,04 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-((S)-octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,85 g, 2,9 mmol, 71 % de pureza) como un aceite amarillo claro pálido. LCMS m/z 469,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,20 – 3,99 (m, 4H), 3,63 – 3,46 (m, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 1,67 – 1,50 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 – 1,14 (m, 17H), 0,84 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

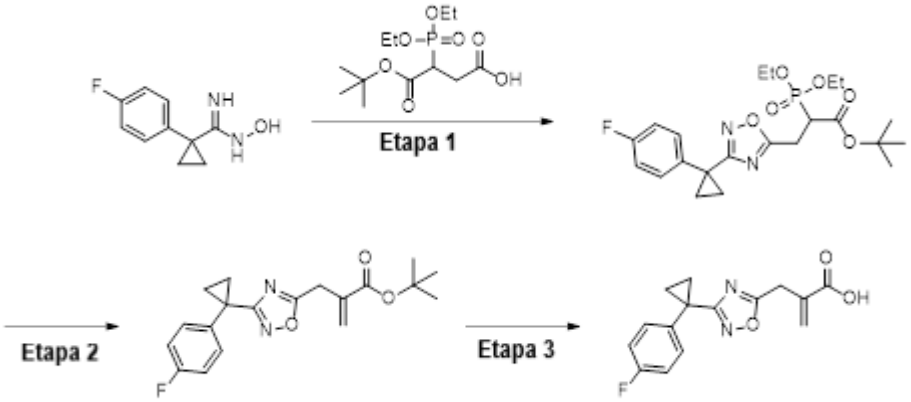
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-((S)-octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato de terc-butilo (1,85 g, 2,9 mmol, 71 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MTBE/isohexano) para obtener (S)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,98 g, 2,9 mmol) como un aceite incoloro y claro. LCMS m/z 267,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,28 – 6,19 (m, 1H), 5,95 – 5,84 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,97 – 2,81 (m, 1H), 1,70 – 1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,28 – 1,10 (m, 11H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de (S)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,98 g, 2,9 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-35 % de MTBE/isohexano) para obtener (S)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)ácido acrílico (0,612 g, 2,2 mmol) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 267,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,95 – 2,81 (m, 1H), 1,68 – 1,59 (m, 1H), 1,52 (ddt, J = 14,6, 12,8, 5,5 Hz, 1H), 1,33 – 1,11 (m, 11H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 44 – Ácido 2-((3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 1-(4-fluorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (1,42 g, 6,58 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (2,27 g, 4,4 mmol, 90 % de pureza) como un aceite amarillo claro pálido. LCMS m/z 491,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47 – 7,32 (m, 2H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 4,17 – 3,95 (m, 4H), 3,61 – 3,43 (m, 1H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 1,53 – 1,30 (m, 13H), 1,25 (q, J = 6,7 Hz, 6H).

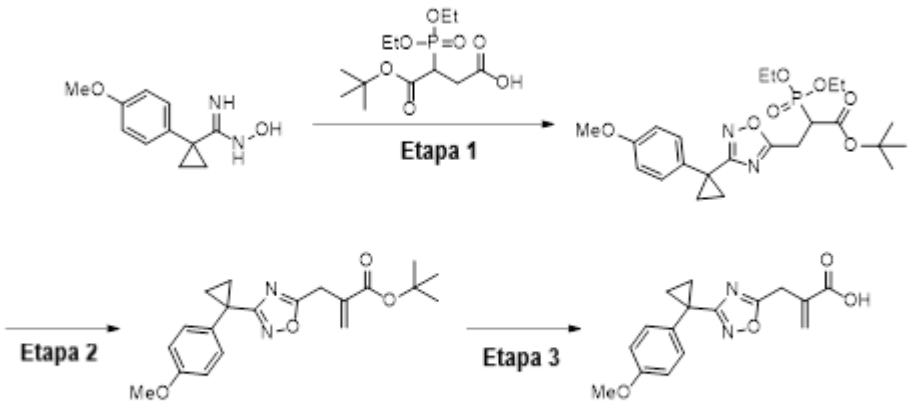
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (2,27 g, 4,4 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,55 g, 1,5 mmol) como un aceite incoloro y claro. LCMS m/z 289,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50 – 7,35 (m, 2H), 7,24 – 7,10 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,92 – 5,84 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 2H), 1,39 – 1,27 (m, 11H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,55 g, 1,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-35 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,430 g, 1,4 mmol) como un aceite espeso claro e incoloro. LCMS m/z 289,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,51 – 1,43 (m, 2H), 1,40 – 1,31 (m, 2H).

Ejemplo 45 – Ácido 2-((3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-1-(4-metoxifenil)ciclopropano-1-carboximidamida (0,90 g, 2,7 mmol, 63 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (235 g, 0,32 mmol, 65 % de pureza) como aceite naranja oscuro. LCMS m/z 481,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

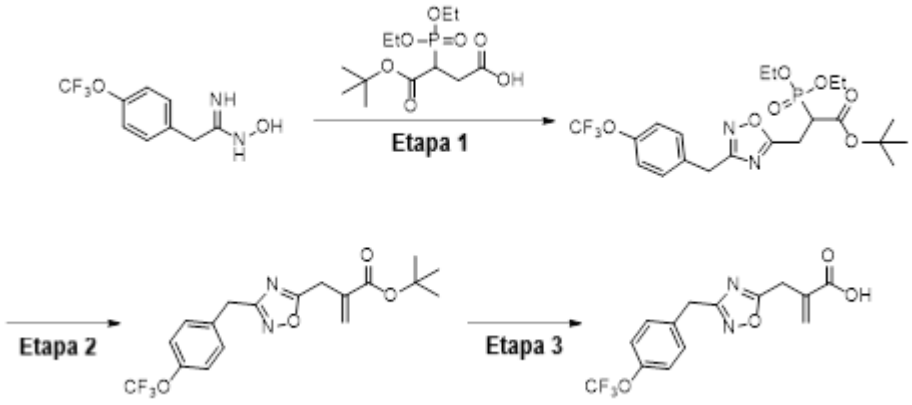
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (235 mg, 0,32 mmol, 65 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (60 g, 0,16 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 301,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,32 – 7,26 (m, 2H), 6,92 – 6,86 (m, 2H), 6,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,40 (q, J = 4,2, 3,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,30 (q, J = 4,8, 4,3 Hz, 2H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (60 mg, 0,16 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (35 g, 0,12 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 301,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,45 – 1,38 (m, 2H), 1,32 – 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 46 – Ácido 2-((3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetimidamida (1,17 g, 5,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,25 g, 2,2 mmol, 90 % de pureza) como un aceite marrón. LCMS m/z 531,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,16 – 3,99 (m, 6H), 3,54 (ddd, J = 23,4, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,41 – 3,16 (m, 2H), 1,31 – 1,17 (m, 15H).

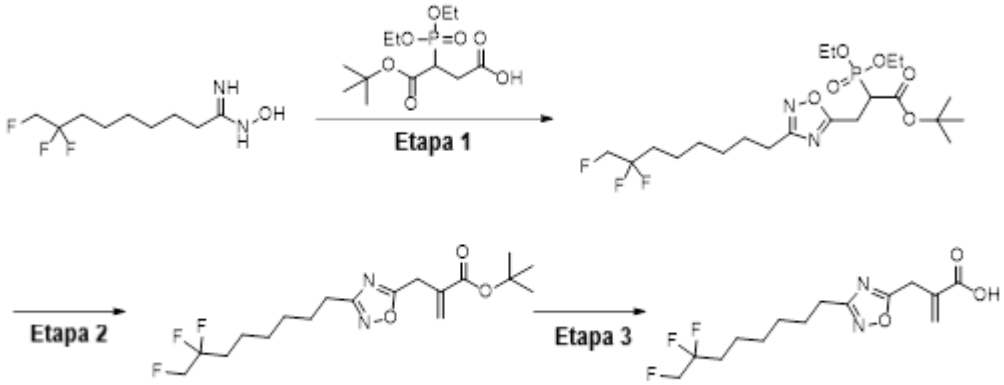
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,25 g, 2,2 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,605 g, 1,5 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 329,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,605 g, 1,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,405 g, 1,2 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 329,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

Ejemplo 47 – Ácido 2-((3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 8,8,9-trifluoro-N-hidroxinonanimidamida (1,28 g, 5,66 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,02 g, 1,9 mmol, 92 % de pureza) como un aceite marrón. LCMS m/z 523,2 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa 2

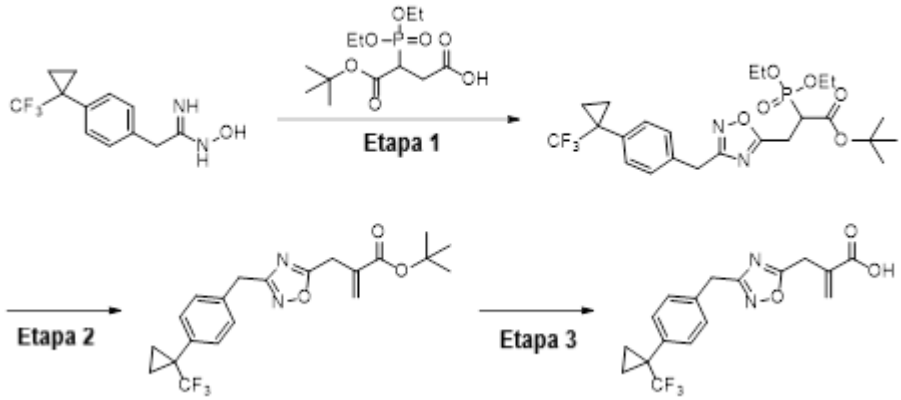
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,02 g, 1,9 mmol, 92 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,516 g, 1,3 mmol, 93 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 321,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,64 (dt, J = 45,9, 13,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,99 – 1,81 (m, 2H), 1,63 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,49 – 1,22 (m, 15H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,516 g, 1,3 mmol, 93 % Pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,315 g, 0,97 mmol, 71 %, 99 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 321,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,64 (dt, J = 46,0, 13,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 2H), 1,64 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,51 – 1,24 (m, 6H).

Ejemplo 48 – Ácido 2-((3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 8N-hidroxi-2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetimidamida (0,320 g, 1,24 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,350 g, 0,65 mmol) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 555,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,11 – 4,00

(m, 6H), 3,54 (ddd, J = 23,4, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,9, 8,7, 4,5 Hz, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 2H), 1,28 – 1,19 (m, 15H), 1,10 – 1,04 (m, 2H).

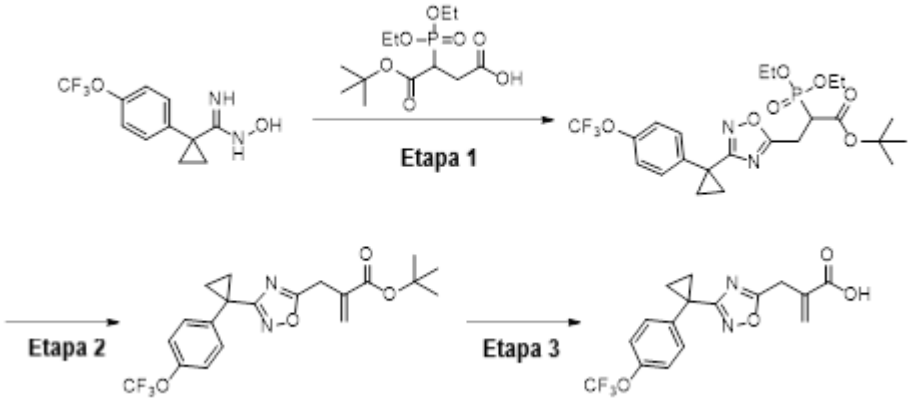
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,350 g, 0,65 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,226 g, 0,55 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 353,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,92 – 5,84 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,35 – 1,29 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,10 – 1,05 (m, 2H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,226 g, 0,55 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexane) para obtener ácido 2-((3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,164 g, 0,46 mmol, 89 %, 99 % de pureza) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 353,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,36 – 1,28 (m, 2H), 1,14 – 1,07 (m, 2H).

Ejemplo 49 – Ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida (0,971 g, 3,73 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,088 g, 1,6 mmol, 77 % de pureza) como un aceite marrón. LCMS m/z 535,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

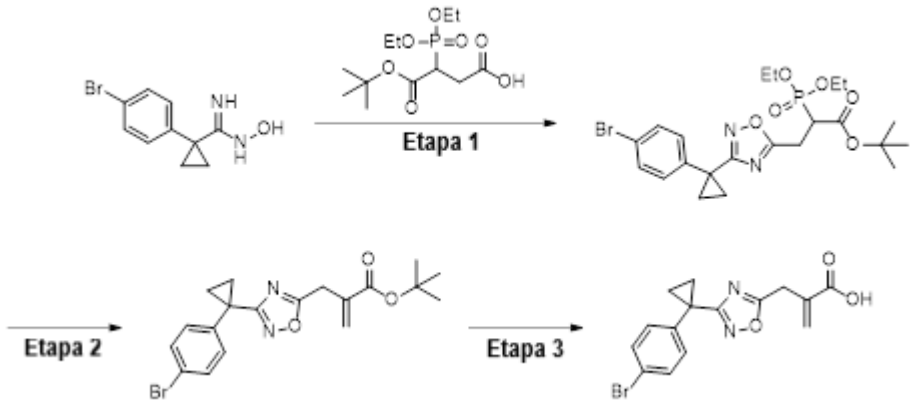
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,088 g, 1,6 mmol, 77 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,539 g, 1,3 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 355,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,59 – 1,23 (m, 13H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,539 g, 1,3 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (371 g, 1,0 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 355,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 12,95 – 12,70 (m, 1H), 7,61 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,26 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 4H).

Ejemplo 50 – Ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 1-(4-bromofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (1,29 g, 4,30 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,80 g, 3,1 mmol, 90 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS m/z 551,1/553,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 4,15 – 3,97 (m, 4H), 3,60 – 3,43 (m, 1H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 1,53 – 1,31 (m, 13H), 1,25 (q, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 2

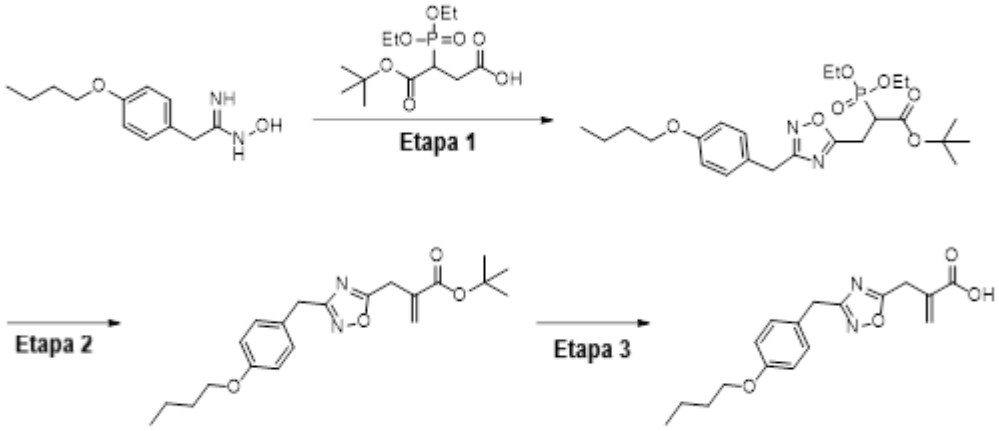
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,80 g, 3,1 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,71 g, 1,7 mmol) como un aceite incoloro y claro. LCMS m/z 349,1/351,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 6,24 – 6,19

(m, 1H), 5,90 – 5,84 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,47 – 1,42 (m, 2H), 1,41 – 1,35 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,71 g, 1,7 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-35 % de MTBE/isohexano), luego se purificó por HPLC preparativa (columna preparativa Waters XSelect CSH C18 OBD, 130 Å, 5 µm, columna de 30 mm X 100 mm, 35-65 % de MeCN en agua, 0,1 % de ácido fórmico) para producir ácido ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,447 g, 1,2 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 349,1/351,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,88 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 1,48 – 1,43 (m, 2H), 1,39 – 1,34 (m, 2H).

Ejemplo 51 – Ácido 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 2-(4-butoxifenil)-N-hidroxiacetimidamida (2,0 g, 7,9 mmol, 88 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,4 g, 2,3 mmol, 81 % de pureza) como aceite naranja oscuro. LCMS m/z 519,2 $(M+Na)^+$ (ES^+).

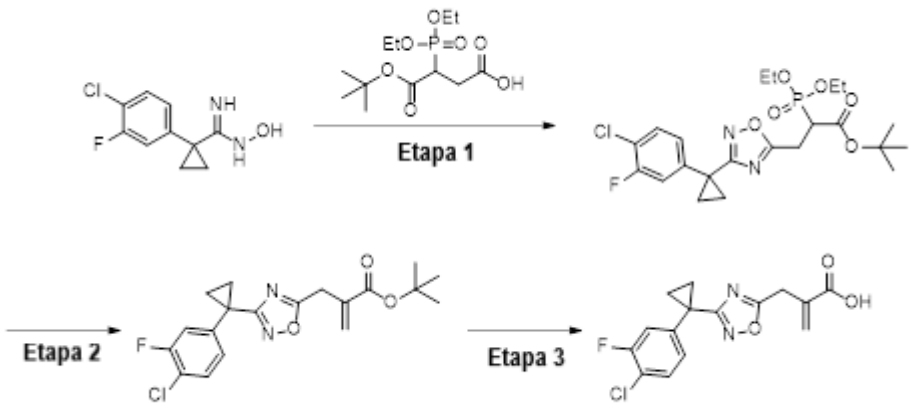
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,4 g, 2,3 mmol, 81 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (400 g, 1,0 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 317,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 – 7,13 (m, 2H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 6,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 2H), 1,49 – 1,33 (m, 4H), 1,26 (s, 9H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (400 mg, 1,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (150 g, 0,45 mmol) como un aceite naranja pegajoso. LCMS m/z 317,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 6,89 – 6,82 (m, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,43 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 52 – Ácido 2-((3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (2,00 g, 7,0 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,50 g, 0,86 mmol, 87 % de pureza) como aceite naranja oscuro. LCMS m/z 503,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,4, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 4H), 3,63 – 3,47 (m, 1H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 1,43 – 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,29 – 1,21 (m, 8H).

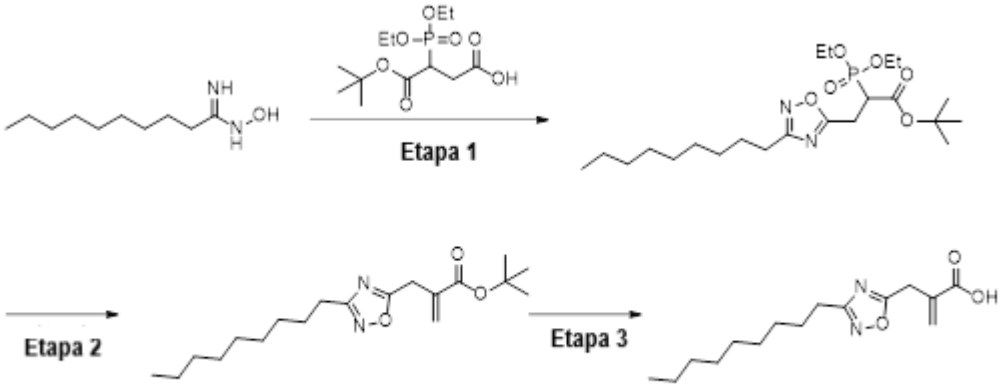
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,50 g, 0,86 mmol, 87 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,21 g, 0,53 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 379,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 8,3, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 3,92 – 3,87 (m, 2H), 1,46 (dq, J = 6,3, 2,6, 2,1 Hz, 4H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,21 g, 0,53 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (150 g, 0,46 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 323,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,56 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 10,6, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,52 – 1,46 (m, 2H), 1,46 – 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 53 – Ácido 2-((3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxidecanimidamida (2,50 g, 8,05 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,70 g, 1,4 mmol, 90 % de pureza) como aceite naranja oscuro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,14 – 4,05 (m, 4H), 3,56 (ddd, J = 23,5, 11,3, 4,3 Hz, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,8, 8,6, 4,3 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,27 – 1,20 (m, 18H), 0,86 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2

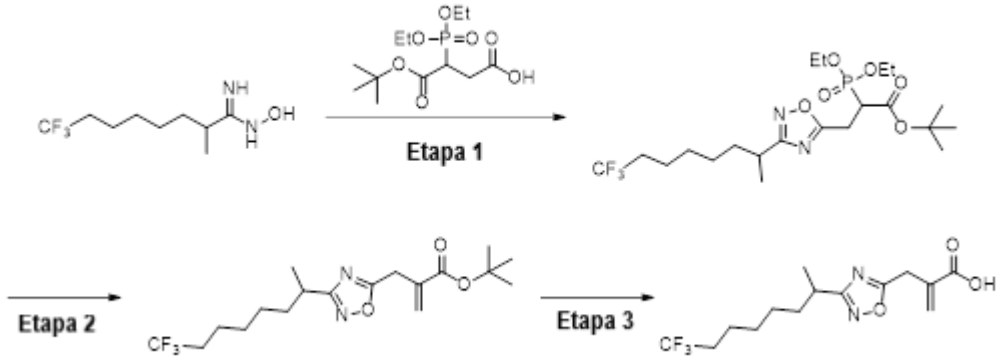
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,70 g, 1,4 mmol, 90 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,52 mmol, 87 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 281,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,61 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,29 – 1,20 (m, 12H), 0,89 – 0,80 (m, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,52 mmol, 87 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % DE EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico

(25 mg, 88 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 281,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,62 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,33 – 1,18 (m, 12H), 0,91 – 0,82 (m, 3H).

Ejemplo 54 – Ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 8,8,8-trifluoro-N-hidroxi-2-metiloctanimidamida (1,70 g, 6,3 mmol, 84 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,20 g, 0,40 mmol) como un aceite naranja oscuro. LCMS m/z 523,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,00 (m, 4H), 3,56 (ddd, J = 23,4, 11,1, 4,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,8, 8,5, 4,4 Hz, 1H), 2,91 (dt, J = 7,8, 6,4 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,28 – 2,12 (m, 3H), 1,66 – 1,39 (m, 4H), 1,38 – 1,35 (m, 9H), 1,29 – 1,22 (m, 7H), 1,23 – 1,16 (m, 4H).

Etapa 2

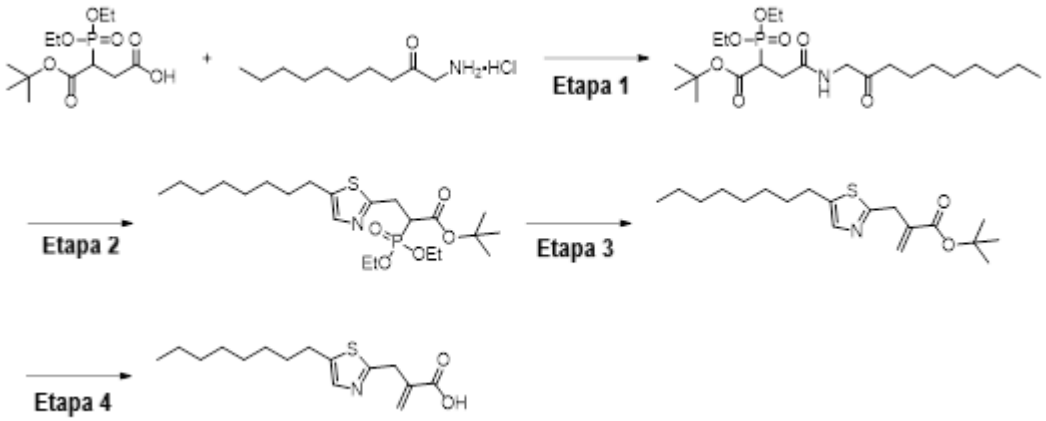
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,20 g, 0,40 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 g, 0,21 mmol) como un aceite

amarillo. LCMS m/z 321,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,90 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 2H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,32 – 1,23 (m, 3H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F nMR (471 MHz, DMSO-d6) δ −64,82.

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 mg, 0,21 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (45 g, 0,14 mmol) como un aceite amarillo claro. LCMS m/z 321,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,28 – 2,11 (m, 2H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 2H), 1,38 – 1,26 (m, 2H), 1,26 – 1,13 (m, 5H).

Ejemplo 55 – Ácido 2-((5-octiltiazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregaron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,04 g, 6,82 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N′-etilcarbodiimida (1,31 g, 6,82 mmol) a una solución de ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (0,347 g, 1,12 mmol) en dimetilformamida (9 ml) a RT. La mezcla se agitó a RT durante 45 min, antes de agregar por goteo una solución de clorhidrato de 1-aminodecan-2-ona (1,28 g,

6,15 mmol) en dimetilformamida (7 ml). Se agregó por goteo trietilamina (0,86 ml, 6,15 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. La reacción se vertió en HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac. (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener 2-(dietoxifosforil)-4-oxo-4-((2-oxodecil)amino)butanoato de terc-butilo (560 g, 1,1 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite naranja claro. LCMS m/z 464,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 4H), 3,88 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,23 (ddd, J = 23,4, 11,5, 3,4 Hz, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,54 – 2,52 (m, 1H), 2,42 – 2,35 (m, 2H), 1,46 – 1,41 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,28 – 1,23 (m, 16H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 2

Se agregó reactivo de Lawesson (78 mg, 0,19 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)-4-oxo-4-((2-oxodecil)amino)butanoato de terc-butilo (0,15 g, 0,32 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se calentó a 70 °C por 2 h. Se agregó más reactivo de Lawesson (65 mg, 0,16 mmol) y se mantuvo la temperatura a 70 °C durante 1 h. Se agregó reactivo de Lawesson de Futher (39 mg, 0,1 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octiltiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,174 g, 0,22 mmol, 59 % de pureza) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 462,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (s, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 4H), 3,87 – 3,81 (m, 2H), 3,46 – 3,41 (m, 1H), 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,58 – 1,53 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,27 – 1,24 (m, 16H), 0,87 – 0,85 (m, 3H).

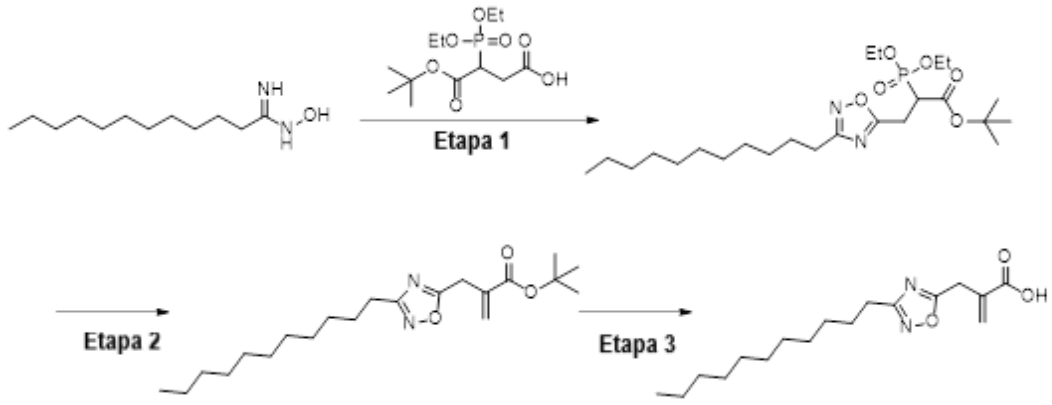
Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octiltiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,174 g, 0,22 mmol, 59 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((5-octiltiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (61 g, 0,14 mmol, 77 % de pureza) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 282,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,37 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,79 – 5,73 (m, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 2H), 2,76 (t, J = 7,4, 1,0 Hz, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,29 – 1,22 (m, 10H), 0,86 – 0,83 (m, 3H).

Etapa 4

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-octiltiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (61 mg, 0,14 mmol, 77 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((5-octiltiazol-2-il)metil)acrílico (30 g, 0,11 mmol) como aceite amarillo. LCMS m/z 282,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,68 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 6,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 10H), 0,90 – 0,81 (m, 3H).

Ejemplo 56 – Ácido 2-((3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento General B, Método B a partir de N-hidroxidodecanimidamida (1,09 g, 5,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,00 g, 2,0 mmol) como un aceite marrón. LCMS m/z 489,5 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,16 – 4,00 (m, 4H), 3,55 (ddd, J = 23,3, 11,1, 4,3 Hz, 1H), 3,40 – 3,16 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,32 – 1,16 (m, 22H), 0,90 – 0,81 (m, 3H).

Etapa 2

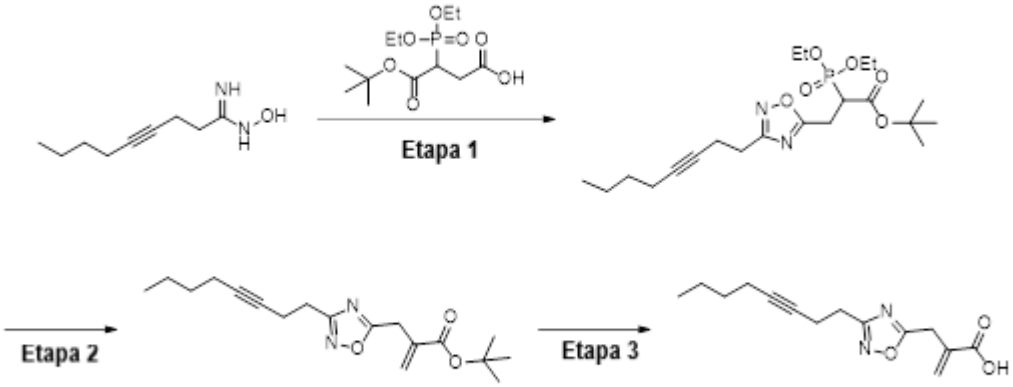
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,00 g, 2,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-

50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,526 g, 1,4 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 309,2 (M-tBu+H)$^+$ (ES$^+$). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,31 – 1,18 (m, 16H), 0,92 – 0,80 (m, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,526 g, 1,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (318 g, 1,0 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 309,0 (M+H)$^+$ (ES$^+$). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,61 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35 – 1,17 (m, 16H), 0,86 (t, J = 6,9, 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 57 – Ácido 2-((3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxinon-4-inimidamida (1,283 g, 7,63 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,71 g, 3,8 mmol) como un aceite marrón. LCMS m/z 443,2 (M+H)$^+$ (ES$^+$). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,17 – 4,00 (m, 4H), 3,54 (ddd, J = 23,3, 11,1, 4,2 Hz, 1H), 3,42 – 3,29

(m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,8, 8,8, 4,3 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,43 – 1,20 (m, 19H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

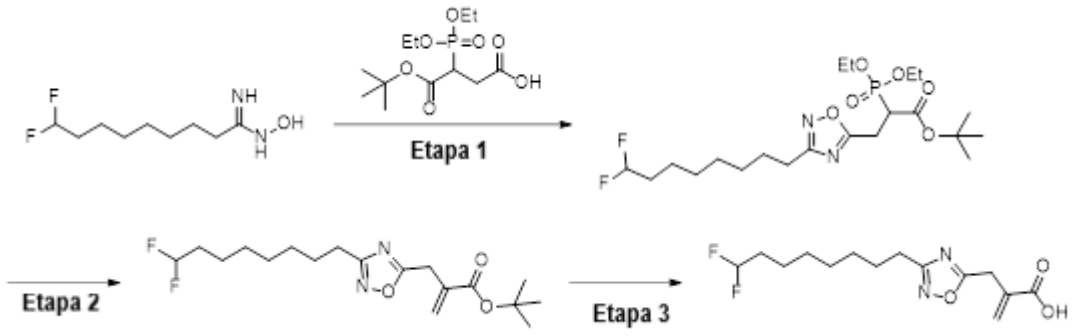
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)propanoato de terc-butilo (1,71 g, 3,8 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,498 g, 1,5 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 263,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,57 – 2,47 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 1,39 – 1,26 (m, 13H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,498 g, 1,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (325 g, 1,2 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 263,6 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 – 2,44 (m, 2H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 1,42 – 1,22 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 58 – Ácido 2-((3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 9,9-difluoro-N-hidroxinonanimidamida (0,40 g, 1,92 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (400 g, 0,79 mmol) como un aceite marrón. LCMS m/z 483,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,04 (tt, J = 56,9, 4,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 4H), 3,55 (ddd, J = 23,3, 11,0, 4,4 Hz, 1H), 3,40 – 3,28 (m, 1H), 3,22 (ddd, J = 16,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,87 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 2H), 1,42 – 1,20 (m, 23H).

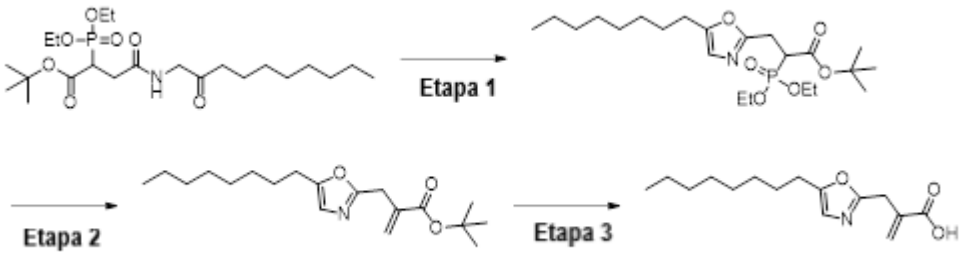
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (400 mg, 0,79 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,155 g, 0,39 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 303,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (s, 1H), 6,21 – 5,87 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,88 – 1,69 (m, 2H), 1,63 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 – 1,22 (m, 17H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,155 g, 0,39 mmol, 90 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (91 g, 0,30 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 302,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,22 – 5,87 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,89 – 1,69 (m, 2H), 1,64 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44 – 1,19 (m, 8H).

Ejemplo 59 – Ácido 2-((5-octiloxazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó reactivo de Burgess (1,19 g, 5,00 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)-4-oxo-4-((2-oxodecil)amino)butanoato de terc-butilo (0,772 g, 1,67 mmol) en THF (7 ml). La mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h, luego se enfrió a RT y se vertió en $NaHCO_3$ sat. ac. (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octiloxazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,344 g, 0,65 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite naranja claro. LCMS m/z 446,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,73 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 4H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,17 (ddd, J = 16,1, 11,4, 8,1 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J = 16,2, 9,2, 3,8 Hz, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 2H), 1,59 – 1,50 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,30 – 1,21 (m, 16H), 0,89 – 0,83 (m, 3H).

Etapa 2

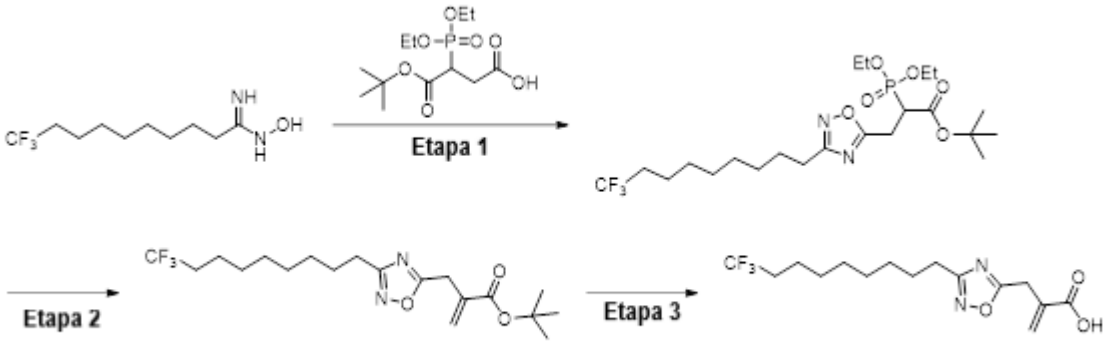
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octiloxazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,344 g, 0,65 mmol, 84 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((5-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,184 g, 0,54 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 322,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,73 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,73 – 5,67 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 – 1,21 (m, 10H), 0,88 – 0,84 (m, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,184 g, 0,54 mmol). El producto bruto se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener ácido 2-((5-octiloxazol-2-il)metil)acrílico (0,127 g, 0,47 mmol, 83 %, 99 % de purity) como un aceite naranja claro. LCMS m/z 266,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 6,72 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,71 – 5,67 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,62 – 2,55 (m, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,32 – 1,21 (m, 10H), 0,89 – 0,83 (m, 3H).

Ejemplo 60 – Ácido 2-((3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 10,10,10-trifluoro-N-hidroxidecanimidamida (4,52 g, 11,6 mmol, 60 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,30 g, 0,58 mmol) como un aceite naranja. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,05 (m, 4H), 3,63 – 3,49 (m, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,29 – 2,14 (m, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,40 – 1,36 (m, 10H), 1,34 – 1,22 (m, 13H).

Etapa 2

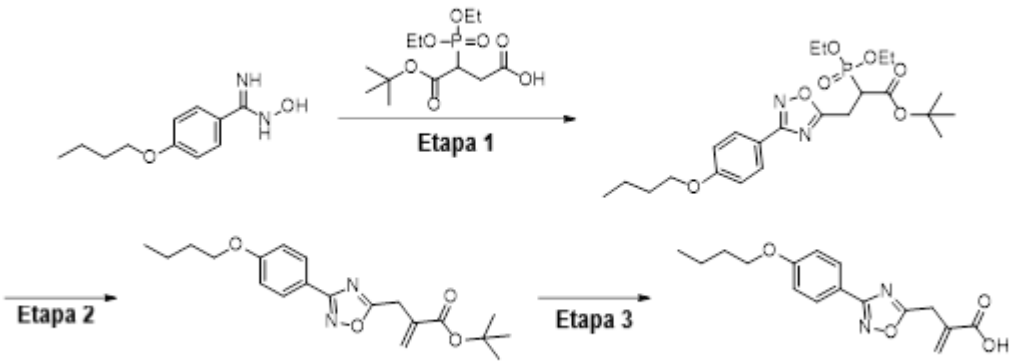
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,30 g, 0,58 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,11 g, 0,27 mmol) como un aceite amarillo.

LCMS m/z 335,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,29 – 2,14 (m, 2H), 1,67 – 1,57 (m, 2H), 1,53 – 1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,32 – 1,25 (m, 8H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,11 g, 0,27 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % DE EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (15 mg, 43 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 335,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,86 (s, 1H), 6,26 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,93 – 5,81 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,30 – 2,14 (m, 2H), 1,71 – 1,53 (m, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 3H), 1,40 – 1,21 (m, 7H).

Ejemplo 61 – Ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 4-butoxi-N-hidroxibencimidamida (1,00 g, 4,8 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener 3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,496 g, 3,0 mmol, 62 %, 96 % de pureza) como un aceite marrón. LCMS m/z 505,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 4,18 – 4,00 (m, 6H), 3,66 (ddd, J = 23,3, 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,51 – 3,26 (m, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,52 – 1,34 (m, 11H), 1,27 (q, J = 6,8 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

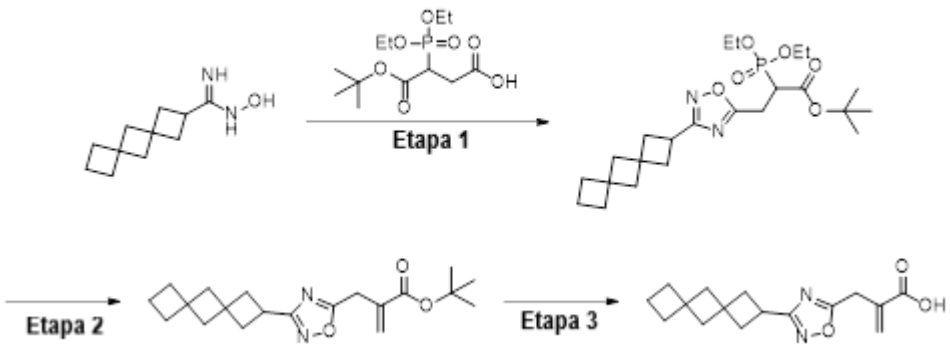
Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,70 g, 1,2 mmol, 86 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,53 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 303,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 – 7,87 (m, 2H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,96 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,51 – 1,40 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,53 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (95 g, 0,31 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 303,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 7,96 – 7,84 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,31 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,05 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 2H), 1,51 – 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 62 – Ácido 2-((3-(dispiro[3,1,3^6,1^4]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxidispiro[3,1,3^6,1^4]decano-2-carboximidamida (0,263 g, 1,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(dispiro[3,1,36,14]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,326 g, 0,69 mmol) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 491,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,03 (m, 4H), 3,63 – 3,50 (m, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 3,22 (ddd, J = 16,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 2H), 2,23 – 2,15 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 6H), 1,80 – 1,72 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30 – 1,22 (m, 6H).

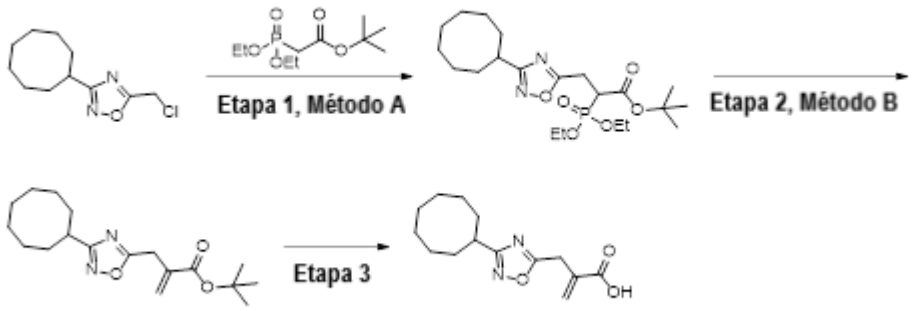
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(dispiro[3,1,3^6,1^4]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,326 g, 0,69 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(dispiro[3,1,36,14]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,206 g, 0,60 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 289,4 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,46 (p, J = 8,4 Hz, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 2H), 2,23 – 2,15 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,98 – 1,84 (m, 6H), 1,81 – 1,71 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(dispiro[3,1,3^6,1^4]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)acrilato de terc-butilo (0,206 g, 0,60 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener ácido 2-((3-(dispiro[3,1,36,14]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,13 g, 0,45 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 289,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,46 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 6H), 1,81 – 1,71 (m, 2H).

Ejemplo 63 – Ácido 2-((3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método A usando THF en lugar de nMP de 5-(clorometil)-3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol (1,85 g, 7,3 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,42 g, 2,9 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 445,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,17 – 3,99 (m, 4H), 3,63 – 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,44 (m, 12H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (q, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 2

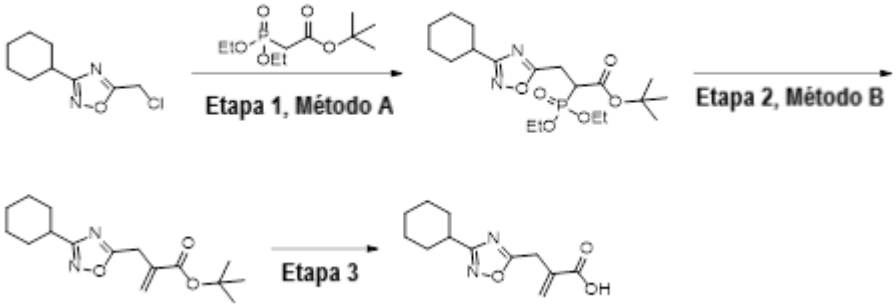
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,42 g, 2,9 mmol, 90 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano), luego mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-80 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua) para obtener 2-((3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,78 g, 2,2 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 265,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (s, 1H), 5,91 – 5,88 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,81 – 1,45 (m, 12H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,78 g, 2,2 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en Flash RP C18 (5-75 % de MeCN/agua, 0,1 % de ácido fórmico) para obtener ácido 2-((3-ciclooctil-1,2,4-

oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,600 g, 2,2 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 265,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,92 – 5,89 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,07 – 2,87 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,46 (m, 12H).

Ejemplo 64 – Ácido 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método A usando THF en lugar de nMP de 5-(clorometil)-3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol (6,80 g, 30,5 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 3-(3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo de terc-butilo (5,7 g, 12 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 417,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,18 – 3,96 (m, 4H), 3,64 – 3,47 (m, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,78 – 1,59 (m, 2H), 1,36 (s, 15H), 1,26 (q, J = 6,8 Hz, 6H).

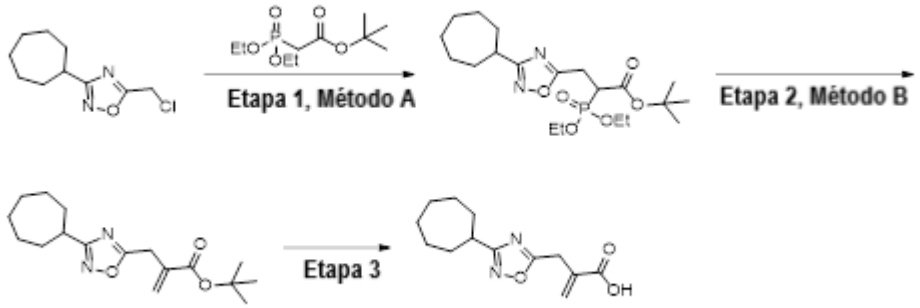
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (5,7 g, 12 mmol, 90 % Pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (3,66 g, 12 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 237,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,27 – 6,18 (m, 1H), 5,91 – 5,87 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,60 (m, 2H), 1,52 – 1,21 (m, 15H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (3,66 g, 12 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (2,64 g, 11 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 237,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (br. s, 1H), 6,29 – 6,26 (m, 1H), 5,93 – 5,90 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,83 – 2,69 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,78 – 1,59 (m, 3H), 1,54 – 1,19 (m, 5H).

Ejemplo 65 – Ácido 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método A usando THF en lugar de nMP de 5-(clorometil)-3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol (5,0 g, 21 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (4,6 g, 9,6 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 431,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,05 (m, 4H), 3,63 – 3,48 (m, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 3,02 – 2,90 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,76 – 1,44 (m, 10H), 1,37 (s, 9H), 1,31 – 1,22 (m, 6H).

Etapa 2

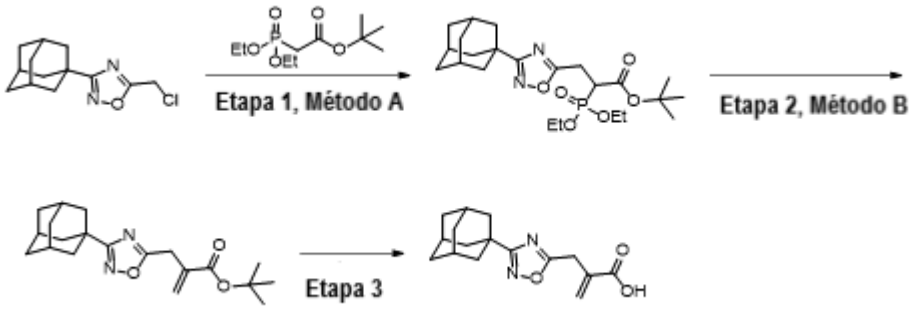
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (4,6 g, 9,6 mmol, 90 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (2,44 g, 7,6 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 251,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,27 – 6,18 (m, 1H), 5,93 –

5,83 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,03 – 2,88 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,76 – 1,44 (m, 10H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (2,44 g, 7,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (1,92 g, 7,3 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 251,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (br. s, 1H), 6,36 – 6,18 (m, 1H), 5,97 – 5,85 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,04 – 2,85 (m, 1H), 2,04 – 1,85 (m, 2H), 1,82 – 1,39 (m, 10H).

Ejemplo 66 – Ácido 2-((3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 1, Método A utilizando THF en lugar de nMP de 3-(adamantan-1-il)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (5,32 g, 18,9 mmol 90 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (4,34 g, 7,9 mmol, 85 % de pureza) como un aceite amarillo pálido claro. LCMS m/z 491,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,03 (m, 4H), 3,63 – 3,48 (m, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 6H), 1,80 – 1,66 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,30 – 1,21 (m, 6H).

Etapa 2

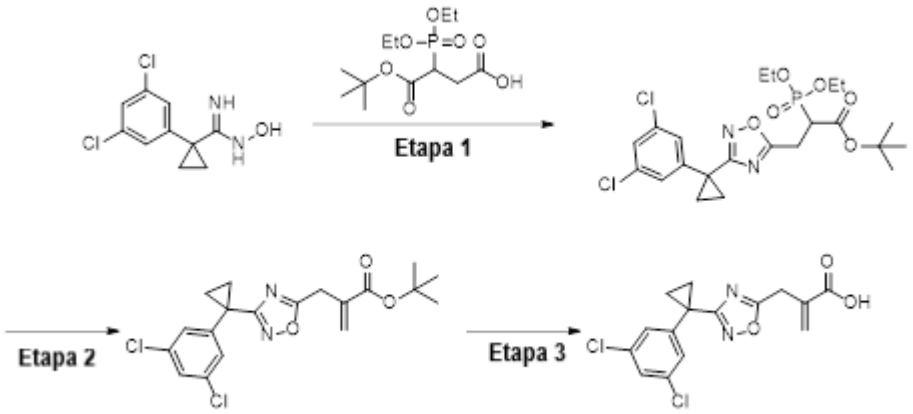
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo

(4,34 g, 7,9 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (2,60 g, 6,8 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 289,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (s, 1H), 5,91 – 5,88 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,06 – 2,00 (m, 3H), 1,93 – 1,88 (m, 6H), 1,79 – 1,67 (m, 6H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (2,60 g, 6,8 mmol, 90 % pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,37 g, 1,3 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 289,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (br. s, 1H), 6,30 – 6,24 (m, 1H), 5,93 – 5,87 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,07 – 1,99 (m, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 6H), 1,80 – 1,66 (m, 6H).

Ejemplo 67 – Ácido 2-((3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 1-(3,5-diclorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (2,00 g, 8,2 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,00 g, 1,7 mmol, 87 % de pureza) como

un aceite amarillo. LCMS m/z 540,6 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,13 – 4,05 (m, 4H), 3,53 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 1,53 – 1,47 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,29 – 1,22 (m, 8H).

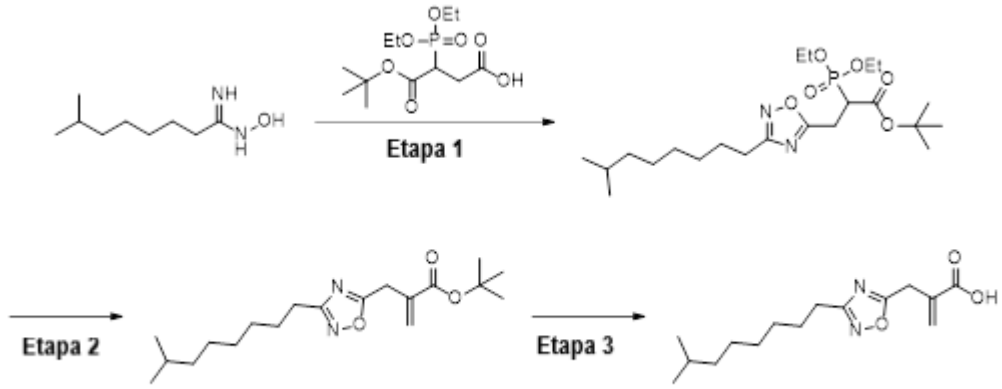
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,00 g, 1,7 mmol, 87 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,44 g, 1,0 mmol, 91 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 341,0 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,49 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,44 g, 1,0 mmol, 91 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (215 g, 0,63 mmol, 99 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS m/z 338,8/341,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,56 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,48 (s, 4H).

Ejemplo 68 – Ácido 2-((3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento General B, Método B a partir de N-hidroxi-7-metiloctanimidamida (1,70 g, 9,9 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,10 g, 2,0 mmol, 80 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 469,0 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,06 (m, 4H), 3,56 (ddd, J = 23,4, 11,1, 4,4 Hz, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,8, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,62 (td, J = 7,5, 7,1, 2,6 Hz, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (q, J = 6,8 Hz, 10H), 1,16 – 1,08 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Etapa 2

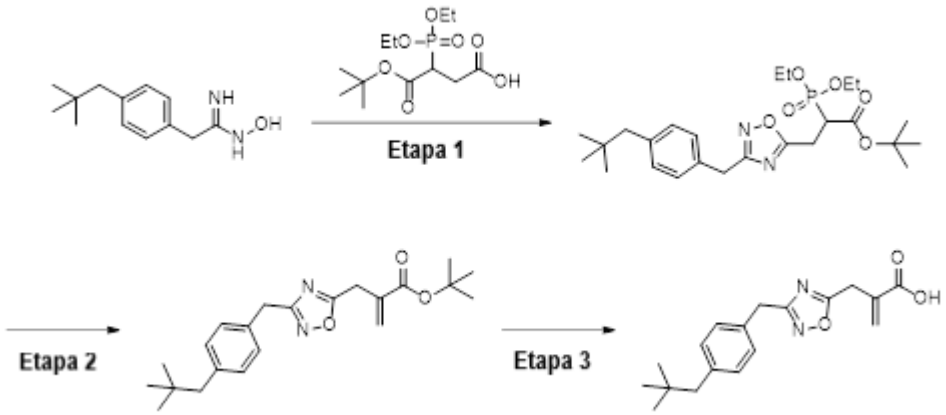
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,10 g, 2,0 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (300 g, 0,78 mmol, 84 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 266,9 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,90 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,67 – 1,57 (m, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,26 (p, J = 3,4 Hz, 4H), 1,15 – 1,07 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (300 mg, 0,78 mmol, 84 %

de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,14 g, 0,50 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 267,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,79 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,63 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 4H), 1,19 – 1,08 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 69 – Ácido 2-((3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-2-(4-neopentilfenil)acetimidamida (1,40 g, 6,35 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,70 g, 1,4 mmol) como aceite naranja oscuro. LCMS m/z 516,9 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 12,7, 5,5 Hz, 4H), 4,00 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 3,93 (dt, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 3,55 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,39 – 3,16 (m, 1H), 2,43 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,27 – 1,22 (m, 6H), 0,85 (s, 9H).

Etapa 2

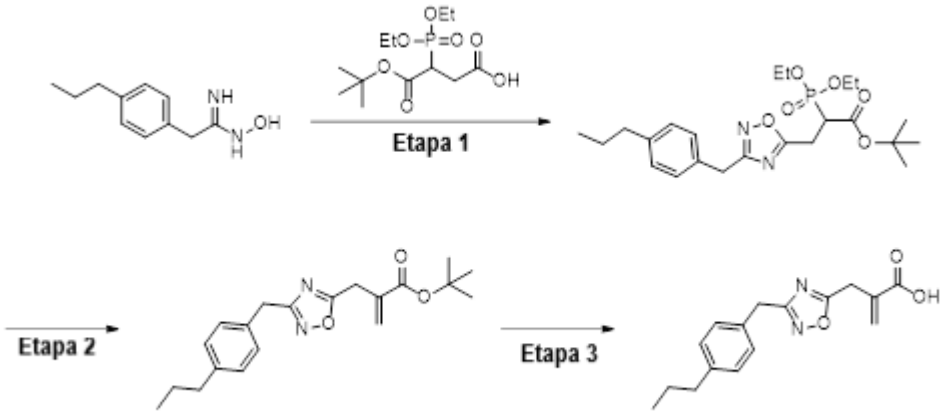
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato (0,70 g, 1,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-

il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,51 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 393,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 – 7,15 (m, 2H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 6,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,91 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,85 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,51 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,12 g, 0,36 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 315,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,91 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 70 – Ácido 2-((3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-2-(4-propilfenil)acetimidamida (1,00 g, 3,59 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,21 g, 0,42 mmol) como un aceite naranja. LCMS m/z 489,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,54 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,22

(ddd, J = 16,8, 8,8, 4,5 Hz, 1H), 2,57 – 2,51 (m, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

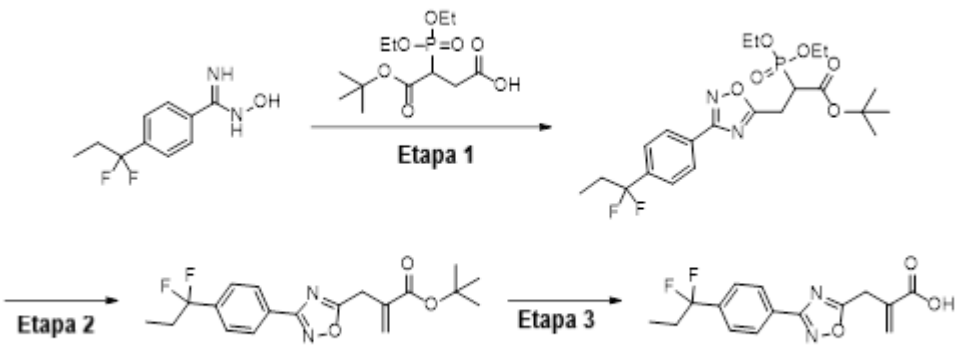
Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,21 g, 0,42 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (90 g, 0,24 mmol, 90 % de pureza) como un aceite amarillo pegajoso. LCMS m/z 287,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,88 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,54 – 2,47 (m, 2H), 1,61 – 1,52 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,90 – 0,83 (m, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (90 mg, 0,24 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (55 g, 0,19 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 287,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,55 – 2,52 (m, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 71 – Ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 4-(1,1-difluoropropil)-N-hidroxibencimidamida (0,90 g, 3,8 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,10 g, 2,1 mmol) como un aceite amarillo oscuro. LCMS m/z 511,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 4H), 3,69 (ddd, J = 23,4, 10,7, 4,7 Hz, 1H), 3,54 – 3,35 (m, 2H), 2,26 (tq, J = 16,9, 7,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,31 – 1,23 (m, 6H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

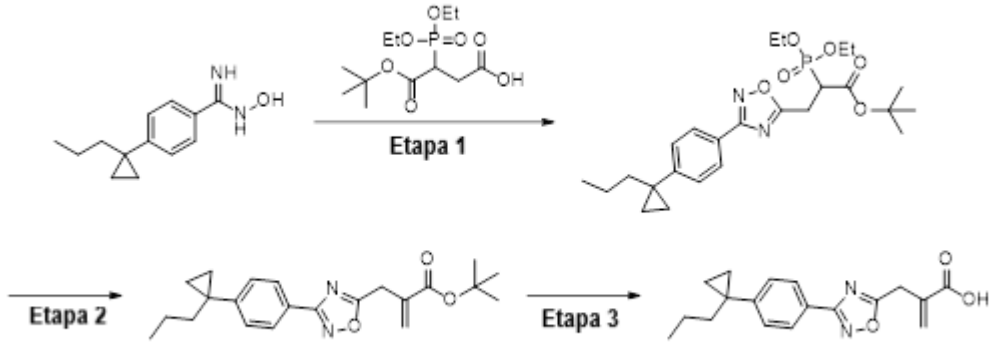
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,10 g, 2,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,68 g, 1,8 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 309,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,99 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,34 – 2,17 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,68 g, 1,8 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,47 g, 1,5 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 309,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,25 (ddt, J = 24,2, 16,8, 7,5 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 72 – Ácido 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-4-(1-propilciclopropil)bencimidamida (1,00 g, 4,1 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,30 g, 2,4 mmol, 90 % de pureza) como un aceite naranja oscuro. LCMS m/z 493,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 4H), 3,66 (ddd, J = 23,4, 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,51 – 3,39 (m, 2H), 1,63 – 1,55 (m, 2H), 1,37 (s, 10H), 1,31 – 1,22 (m, 7H), 0,87 – 0,79 (m, 5H), 0,78 – 0,72 (m, 2H).

Etapa 2

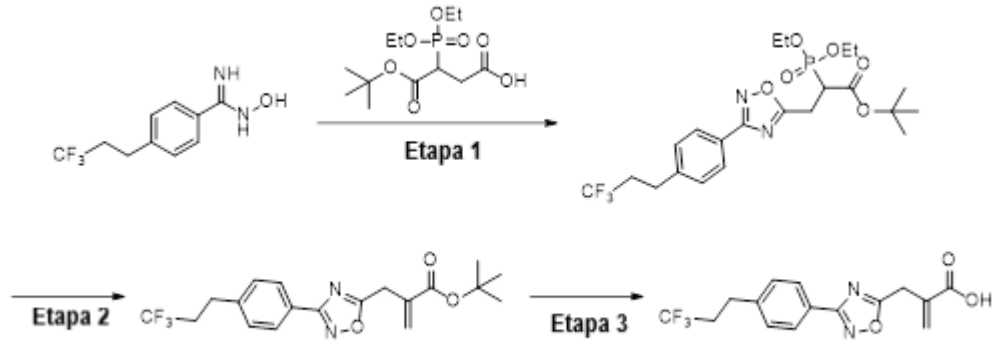
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,30 g, 2,4 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,56 g, 1,4 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 313,3 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,97 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,62 – 1,56 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,30 – 1,20 (m, 2H), 0,87 – 0,79 (m, 5H), 0,79 – 0,72 (m, 2H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,56 g,

1,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,47 g, 1,5 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 313,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 1,64 – 1,52 (m, 2H), 1,25 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 0,87 – 0,78 (m, 5H), 0,78 – 0,72 (m, 2H).

Ejemplo 73 – Ácido 2-((3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)bencimidamida (0,42 g, 1,8 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,55 g, 1,1 mmol) como un aceite amarillo pegajoso. LCMS m/z 529,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 – 7,89 (m, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 4H), 3,68 (ddd, J = 23,4, 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,32 – 1,23 (m, 6H).

Etapa 2

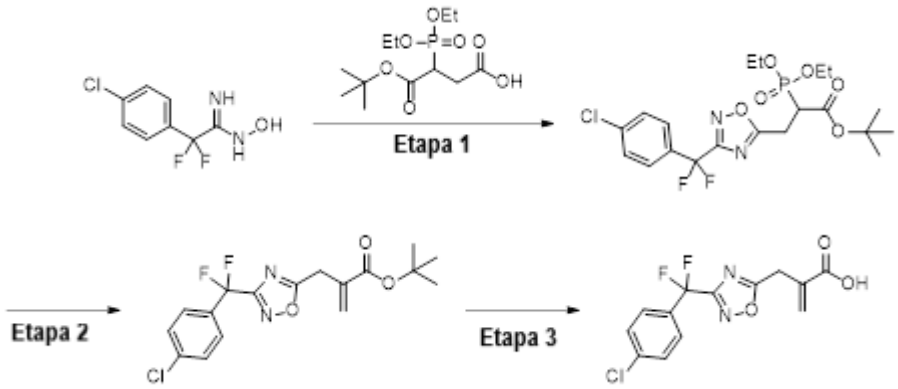
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,55 g, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,38 g, 0,94 mmol)

como un aceite incoloro. LCMS m/z 327,5 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 – 7,88 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 6,29 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,98 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 – 4,03 (m, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,38 g, 0,94 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (255 g, 0,77 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 327,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 6,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,99 – 2,86 (m, 2H), 2,74 – 2,57 (m, 2H).

Ejemplo 74 – Ácido 2-((3-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (1,11 g, 5,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(3-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,592 g, 0,67 mmol, 56 % de pureza) como un aceite amarronado. LCMS m/z 517,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 (s, 4H), 4,14 – 4,00 (m, 4H), 3,64 (ddd, J = 23,4, 10,6, 4,8 Hz, 1H), 3,52 – 3,27 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,28 – 1,20 (m, 6H).

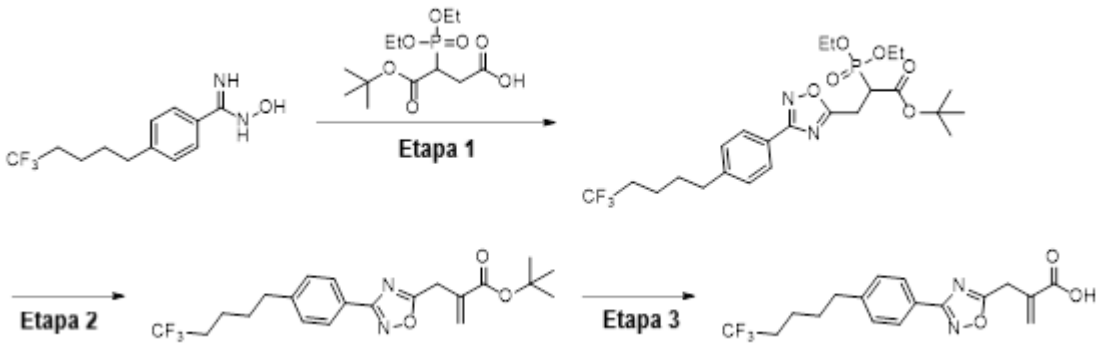
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,592 g, 0,67 mmol, 56 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,045 g, 0,14 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 313,9 $(M\text{-}tBu\text{-}H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 (s, 4H), 6,27 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,24 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,072 g, 0,17 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (255 g, 0,77 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 313,4 $(M\text{-}H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, 1H), 7,65 (s, 4H), 6,31 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,04 (s, 2H).

Ejemplo 75 – Ácido 2-((3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-4-(5,5,5-trifluoropentil)bencimidamida (1,30 g, 4,3 mmol, 86 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-

1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,23 g, 2,3 mmol) como un aceite verde. LCMS m/z 557,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 – 7,87 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 4H), 3,67 (ddd, J = 23,3, 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,51 – 3,33 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 1,69 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 1,58 – 1,46 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,32 – 1,22 (m, 6H).

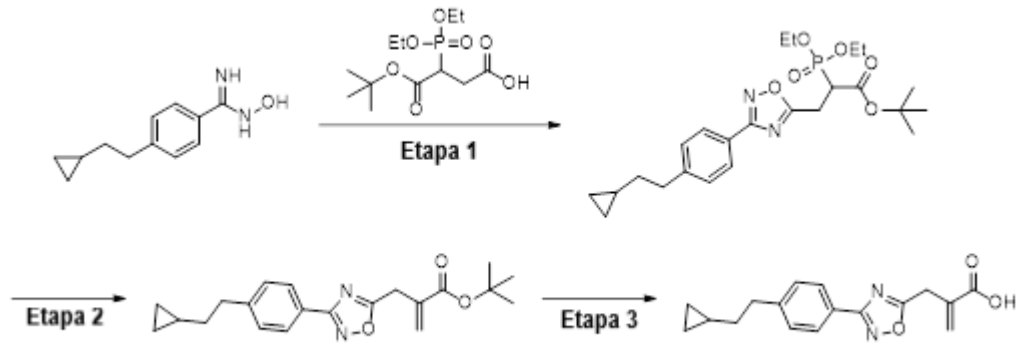
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,23 g, 2,3 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,86 g, 1,9 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 433,0 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 – 7,88 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,38 – 2,21 (m, 2H), 1,68 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,86 g, 1,9 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (488 g, 1,3 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 355,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 6,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 – 2,20 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 2H), 1,57 – 1,44 (m, 2H).

Ejemplo 76 – Ácido 2-((3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 4-(2-ciclopropiletil)-N-hidroxibencimidamida (1,05 g, 4,0 mmol, 78 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,80 g, 2,9 mmol, 77 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 501,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 4H), 3,67 (ddd, J = 23,3, 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,51 – 3,33 (m, 2H), 2,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,51 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,32 – 1,23 (m, 6H),0,77 – 0,64 (m, 1H), 0,44 – 0,35 (m, 2H), 0,08 – 0,01 (m, 2H).

Etapa 2

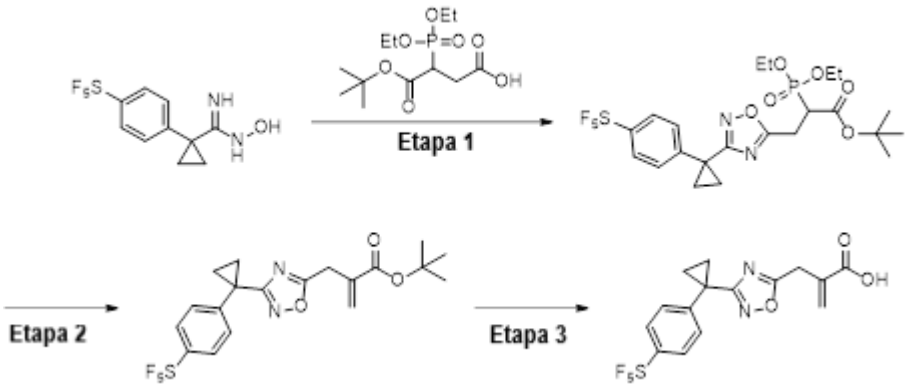
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,80 g, 2,9 mmol, 77 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,82 g, 1,9 mmol, 84 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 377,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 – 7,84 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,97 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 2H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,76 – 0,65 (m, 1H), 0,44 – 0,36 (m, 2H), 0,09 – 0,02 (m, 2H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,82 g, 1,9 mmol,

84 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 30 x 100 mm, 45-75 % de MeCN en agua, 0,1 % de ácido fórmico) para obtener ácido 2-((3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico como un vidrio amarillo. LCMS m/z 296,7 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 6,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 1,57 – 1,43 (m, 2H), 0,75 – 0,61 (m, 1H), 0,44 – 0,33 (m, 2H), 0,11 – 0,00 (m, 2H).

Ejemplo 77 – Ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método C a partir de N-hidroxi-1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida (0,97 g, 3,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,34 g, 2,0 mmol, 85 % de pureza) como una goma clara e incolora. LCMS m/z 521,0 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,15 – 3,92 (m, 4H), 3,61 – 3,44 (m, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 1,58 – 1,42 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,30 – 1,18 (m, 6H).

Etapa 2

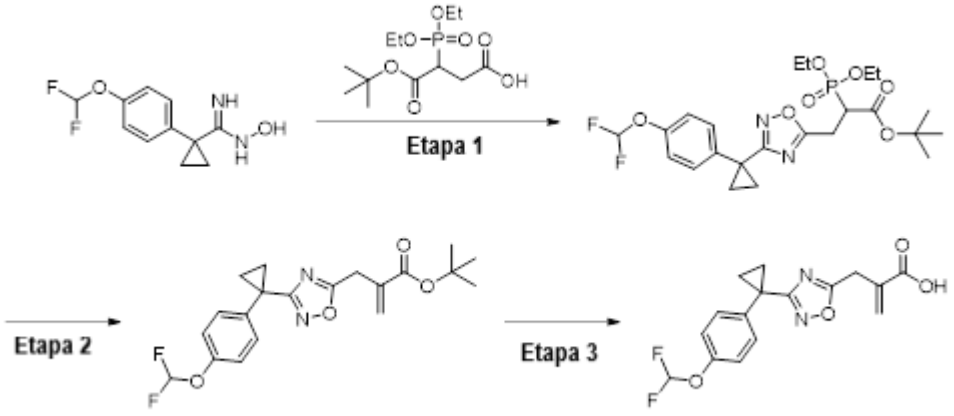
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,34 g, 2,0 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,60 g, 1,2 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 396 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,23 – 6,19 (m, 1H), 5,91 – 5,86 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,55 – 1,42 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de terc-butil 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) acrilato de metilo (0,60 g, 1,2 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,44 g, 1,0 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 397,5 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,94 – 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,29 – 6,22 (m, 1H), 5,95 – 5,84 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,62 – 1,38 (m, 4H).

Ejemplo 78 – Ácido 2-((3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método C a partir de 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (1,27 g, 4,61 mmol, 88 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,36 g,

2,5 mmol) como una goma incolora y clara. LCMS m/z 460,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,27 – 6,99 (m, 3H), 4,14 – 4,01 (m, 4H), 3,60 – 3,42 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,25 – 3,13 (m, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,29 – 1,21 (m, 6H).

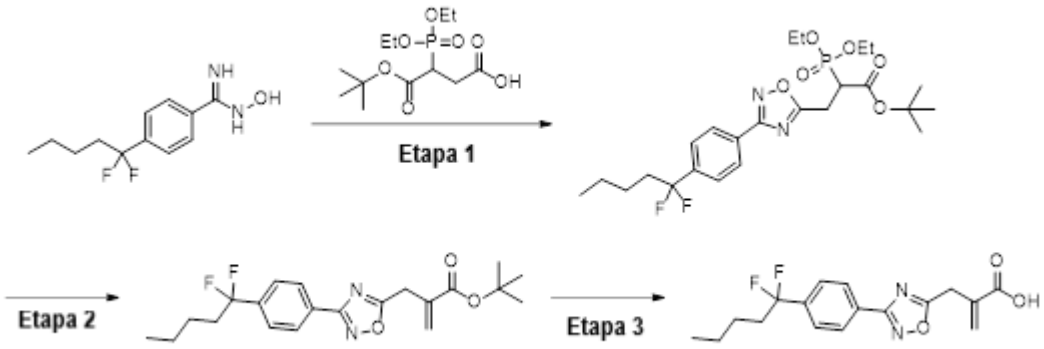
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,36 g, 2,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,98 g, 2,4 mmol) como un aceite incoloro y claro. LCMS m/z 337,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,28 – 6,99 (m, 3H), 6,25 – 6,16 (m, 1H), 5,92 – 5,85 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,47 – 1,40 (m, 2H), 1,38 – 1,34 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,98 g, 2,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,76 g, 2,1 mmol) como una goma naranja pálida. LCMS m/z 337,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 6,99 (m, 3H), 6,33 – 6,20 (m, 1H), 5,97 – 5,81 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 2H), 1,39 – 1,32 (m, 2H).

Ejemplo 79 – Ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 4-(1,1-difluoropentil)-N-hidroxibencimidamida (0,33 g, 1,26 mmol, 92 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,430 g, 0,82 mmol) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 539,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 4H), 3,68 (ddd, J = 23,4, 10,7, 4,6 Hz, 1H), 3,53 – 3,32 (m, 2H), 2,31 – 2,16 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35 – 1,22 (m, 10H), 0,88 – 0,81 (m, 3H).

Etapa 2

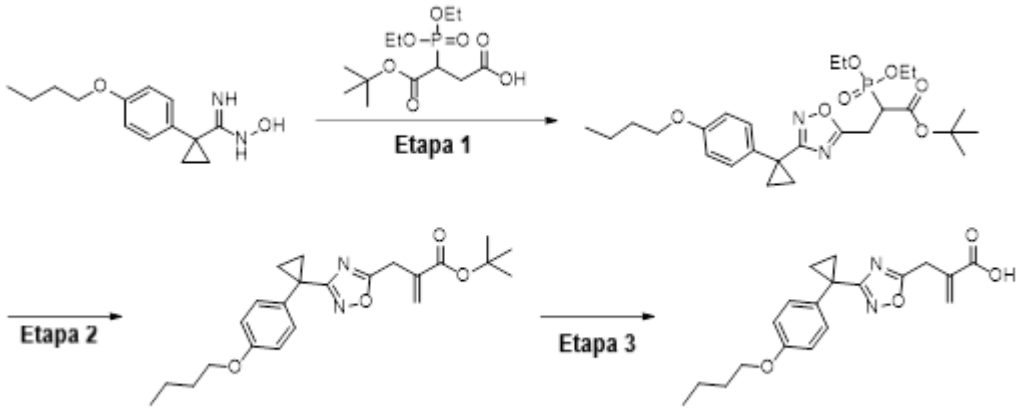
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,430 g, 0,82 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,292 g, 0,73 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 337,3 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 6,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,02 – 5,95 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 1,37 – 1,26 (m, 13H), 0,90 – 0,80 (m, 3H).

Etapa 3

Una solución de 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,292 g, 0,73 mmol) en ácido fórmico (1,4 ml) se agitó durante 18 h y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano), luego se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) para obtener ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,170 g, 0,50 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 335,2 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 6,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,06 – 5,97 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,31 – 2,14 (m, 2H), 1,31 (h, J = 3,7 Hz, 4H), 0,90 – 0,79 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −93,47.

Ejemplo 80 – Ácido 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 1-(4-butoxifenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (0,262 g, 0,86 mmol, 81 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,291 g, 0,41 mmol, 74 % de pureza) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 523,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,28 – 7,23 (m, 2H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 4,12 – 4,03 (m, 4H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,51 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,18 (ddd, J = 16,8, 8,8, 4,5 Hz, 1H), 1,72 – 1,66 (m, 2H), 1,46 – 1,40 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,32 – 1,20 (m, 9H), 0,95 – 0,91 (m, 3H).

Etapa 2

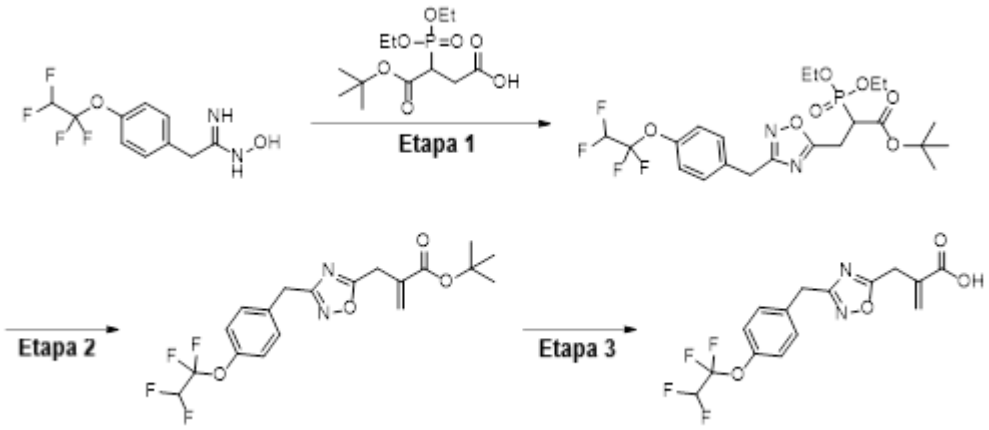
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de

terc-butilo (0,291 g, 0,41 mmol, 74 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,143 g, 0,36 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 343,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,90 – 6,81 (m, 2H), 6,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 – 5,83 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 2H), 1,47 – 1,36 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,30 (s, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,143 g, 0,36 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano), luego se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,066 g, 0,19 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 343,7 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 – 5,84 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 2H), 1,48 – 1,37 (m, 4H), 1,31 – 1,26 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 81 – Ácido 2-((3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetimidamida (2,31 g, 7,55 mmol, 87 % de pureza). El

producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (2,24 g, 4,1 mmol) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 541,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 6,79 (tt, J = 51,9, 3,1 Hz, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 6H), 3,54 (ddd, J = 23,4, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,40 – 3,17 (m, 2H), 1,30 – 1,15 (m, 15H).

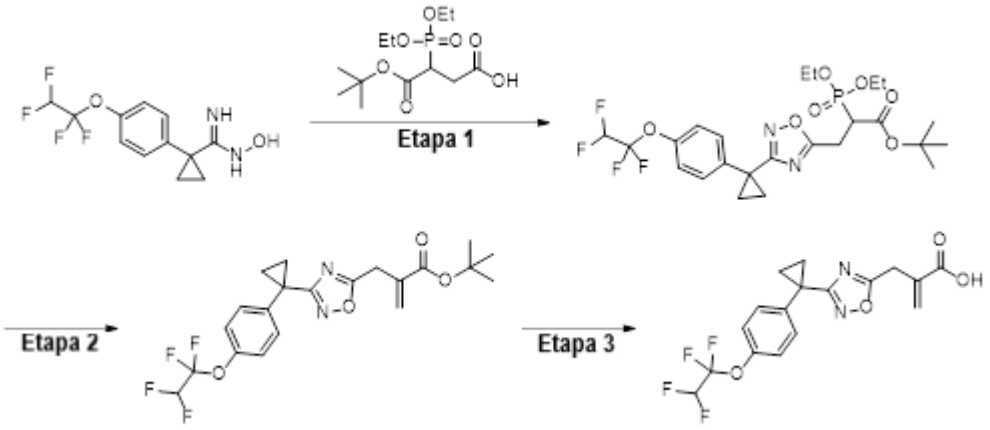
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (2,24 g, 4,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,20 g, 2,9 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 361,0 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 6,79 (tt, J = 51,9, 3,1 Hz, 1H), 6,23 – 6,18 (m, 1H), 5,91 – 5,86 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,22 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,20 g, 2,9 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (847 g, 2,3 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 359,2 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,79 (tt, J = 51,9, 3,1 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,91 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −87,41 (t, J = 5,9 Hz), −137,71 (t, J = 5,9 Hz).

Ejemplo 82 – Ácido 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida (0,878 g, 2,37 mmol, 79 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (860 g, 1,35 mmol, 89 % de pureza) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 567,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 6,99 – 6,63 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 2H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,52 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,38 – 3,14 (m, 2H), 1,53 – 1,37 (m, 2H), 1,40 (s, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (dd, J = 7,1, 6,0 Hz, 4H), 1,25 – 1,13 (m, 2H).

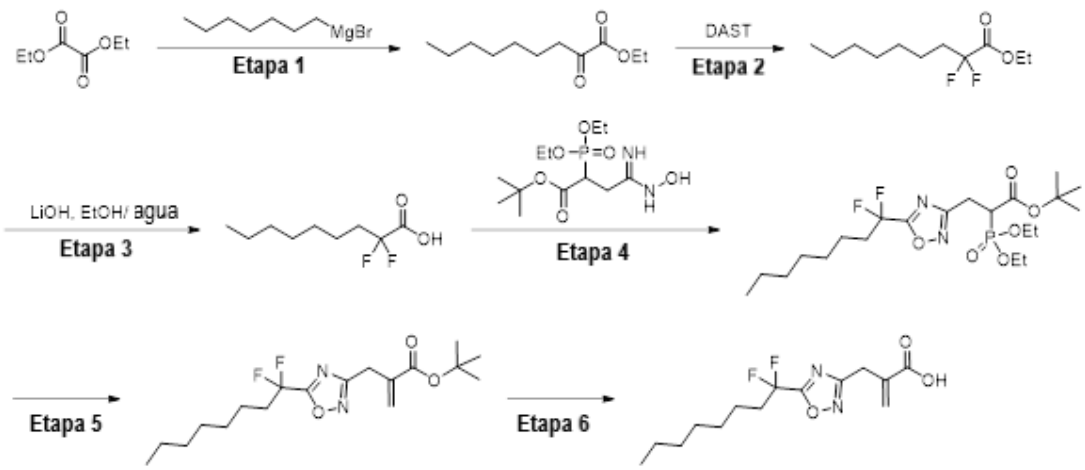
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (860 mg, 1,35 mmol, 89 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (357 g, 0,78 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 387,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,97 – 6,62 (m, 1H), 6,23 – 6,18 (m, 1H), 5,91 – 5,85 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 2H), 1,42 – 1,35 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (357 mg, 0,78 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (268 g, 0,67 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 385,2 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,81 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 2H), 1,44 – 1,35 (m, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −87,39 (t, J = 5,9 Hz), −137,70 (t, J = 5,9 Hz).

Ejemplo 83 – Ácido 2-((5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó por goteo bromuro de heptilmagnesio (1 M en THF, 50 ml, 50 mmol) a una solución de oxalato de dietilo (8,8 ml, 65 mmol) en THF (30 ml) a -78°. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl (20 ml) sat. ac. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-oxononanoato de etilo (6,89 g, 31 mmol, 90 % de pureza) como un aceite ligeramente amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,49 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,36 – 1,20 (m, 11H), 0,92 – 0,79 (m, 3H).

Etapa 2

Se agregó por goteo DAST (6,4 ml, 48,1 mmol) a 2-oxononanoato de etilo (6,89 g, 31 mmol, 90 % de pureza) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. hasta un pH de 7. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2,2-difluorononanoato de etilo (5,12 g, 21 mmol, 90 % de pureza) como un aceite amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,46 – 1,17 (m, 13H), 0,91 – 0,81 (m, 3H).

Etapa 3

Se agregó hidróxido de litio monohidrato (1,18 g, 27,6 mmol) durante 5 min a una solución de 2,2-difluorononanoato de etilo (5,12 g, 21 mmol, 90 % de pureza) en agua (3,8 ml) y EtOH (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a RT, luego se calentó a 50 °C. durante 2 h. La mezcla se acidificó a pH 1 con 1 M HCl y se extrajo con MTBE (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2,2-difluorononanoico (1,061 g, 4,9 mmol, 90 % de pureza) como un aceite ligeramente amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,55 (s, 1H), 2,12 – 1,93 (m, 2H), 1,53 – 1,14 (m, 10H), 0,96 – 0,78 (m, 3H).

Etapa 4

Se agregó por goteo T3P (50 % en peso en EtOAc, 5,3 ml, 10,3 mmol) a una mezcla de ácido 2,2-difluorononanoico (800 mg, 4,13 mmol), 2-(dietoxifosforil)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de terc-butilo (1,49 g, 4,13 mmol, 90 % de pureza) y trietilamina (1,7 ml, 12,4 mmol) en dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 1 M HCl (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 80 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para producir 2-(dietoxifosforil)-3-(5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo

(0,316 g, 0,64 mmol) como un aceite amarronado. LCMS m/z 505,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,17 – 4,03 (m, 4H), 3,47 (ddd, J = 22,9, 10,9, 4,2 Hz, 1H), 3,38 – 3,25 (m, 1H), 3,18 (ddd, J = 16,1, 9,4, 4,2 Hz, 1H), 2,47 – 2,30 (m, 2H), 1,49 – 1,16 (m, 25H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

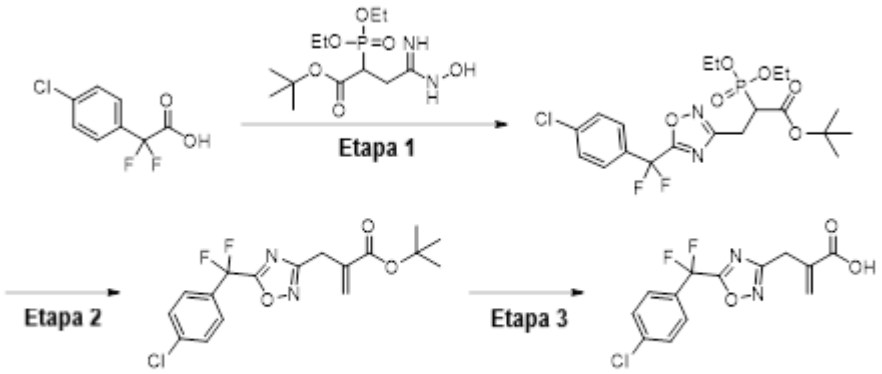
Etapa 5

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo (0,316 g, 0,64 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,104 g, 0,29 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,48 – 2,30 (m, 2H), 1,49 – 1,16 (m, 19H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,104 g, 0,29 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (57 g, 0,19 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 301,3 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,47 – 2,29 (m, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 2H), 1,37 – 1,16 (m, 8H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 84 – Ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó por goteo T3P (50 % en peso en EtOAc, 4,2 ml, 7,1 mmol) a una mezcla de ácido 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroacético (730 mg, 3,54 mmol), 2-(dietoxifosforil)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de terc-butilo (1,26 g, 3,54 mmol, 91 % de pureza) y trietilamina (1,0 ml, 7,1 mmol) en EtOAc (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,41 g, 0,79 mmol) como una goma incolora clara. LCMS m/z 517,2 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,75 – 7,63 (m, 4H), 4,13 – 3,99 (m, 4H), 3,52 – 3,36 (m, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,27 – 1,17 (m, 6H).

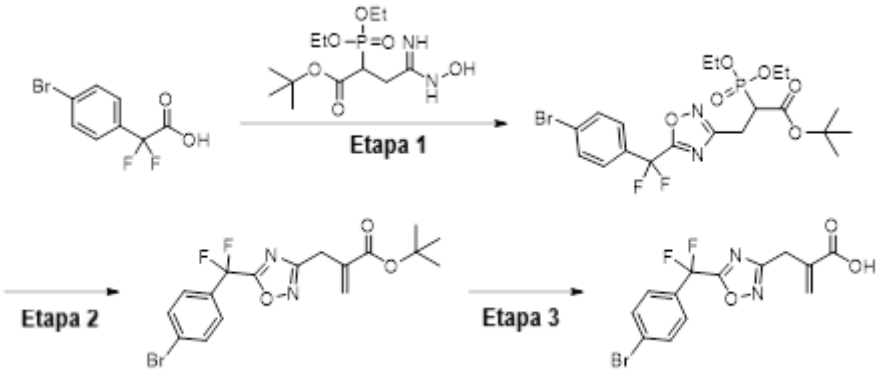
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,41 g, 0,79 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,250 g, 0,61 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 313,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,77 – 7,59 (m, 4H), 6,25 – 6,14 (m, 1H), 5,88 – 5,77 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,250 g, 0,61 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (0,20 g, 0,6 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 313,0 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 7,79 – 7,57 (m, 4H), 6,33 – 6,17 (m, 1H), 5,92 – 5,73 (m, 1H), 3,81 (s, 2H).

Ejemplo 85 – Ácido 2-((5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 84, Etapa 1 a partir de ácido 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacético (888 mg, 3,54 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,435 g, 0,77 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 561,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 – 7,79 (m, 2H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 4,14 – 3,97 (m, 4H), 3,52 – 3,36 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,26 – 1,20 (m, 6H).

Etapa 2

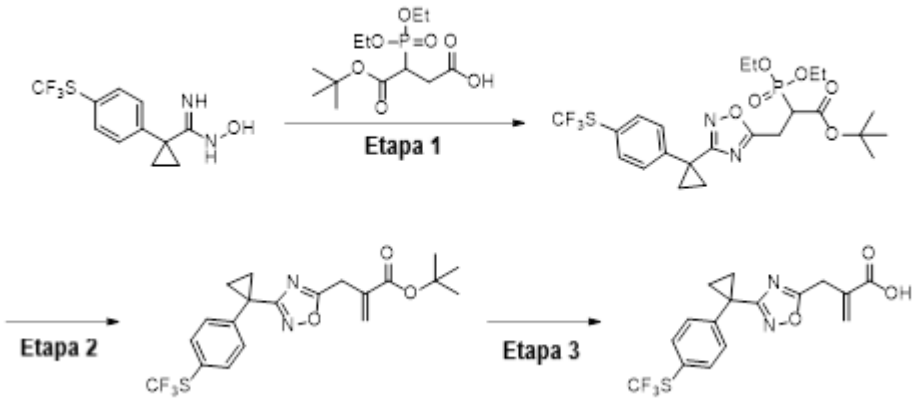
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,435 g, 0,77 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,15 g, 0,32 mmol, 89 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 357,1 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 – 7,75 (m, 2H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 6,24 – 6,14 (m, 1H), 5,88 – 5,77 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,15 g, 0,32 mmol, 89 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en

gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (0,090 g, 0,24 mmol) como una goma incolora y clara. LCMS m/z 357,0/359,0 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 2H), 7,73 – 7,53 (m, 2H), 6,32 – 6,12 (m, 1H), 5,92 – 5,76 (m, 1H), 3,81 (s, 2H).

Ejemplo 86 – Ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida (2,82 g, 9,9 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (3,04 g, 5,4 mmol) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 551,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 4,14 – 3,98 (m, 4H), 3,53 (ddd, J = 23,4, 10,9, 4,4 Hz, 1H), 3,37 – 3,27 (m, 1H), 3,21 (ddd, J = 16,9, 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,54 – 1,43 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 2

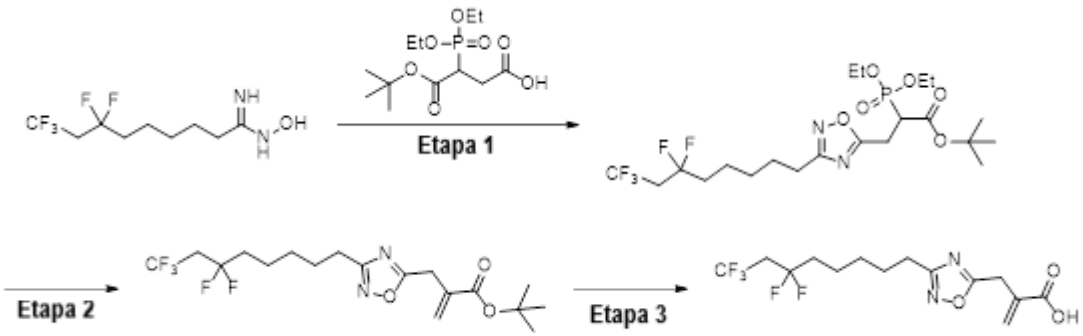
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (3,04 g, 5,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo

(1,03 g, 2,4 mmol) como una goma incolora clara. LCMS m/z 371,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 6,23 – 6,19 (m, 1H), 5,91 – 5,86 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,52 – 1,40 (m, 4H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,03 g, 2,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (815 mg, 2,2 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 371,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,50 (td, J = 5,7, 2,1 Hz, 2H), 1,44 (td, J = 5,7, 2,0 Hz, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −42,00.

Ejemplo 87 – Ácido 2-((3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 7,7,9,9,9-pentafluoro-N-hidroxinonanimidamida (3,46 g, 9,24 mmol, 70 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (3,18 g, 5,7 mmol) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 481,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,15 – 4,02 (m, 4H), 3,55 (ddd, J = 23,4, 11,1, 4,4 Hz, 1H), 3,41 – 3,12 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,54 – 1,40 (m, 2H), 1,36 (s,

9H), 1,35 – 1,29 (m, 2H), 1,25 (q, J = 6,8 Hz, 6H) [2 protons obscured by DMSO-d6 peak].

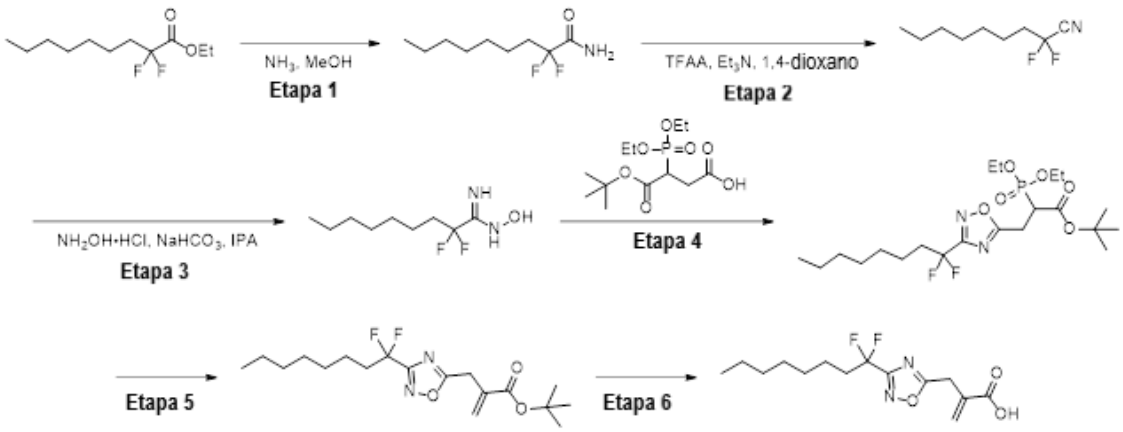
Etapa 2

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (3,18 g, 5,7 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-((3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,87 g, 4,4 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 430,3 $(M+NH_4)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 3,91 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,30 – 3,12 (m, 2H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 2H), 1,70 – 1,58 (m, 2H), 1,52 – 1,38 (m, 2H), 1,34 (s, 11H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,875 g, 4,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (1,22 g, 3,4 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 357,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,93 – 3,88 (m, 2H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,02 – 1,84 (m, 2H), 1,65 (p, J = 7,5 Hz, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 1,39 – 1,27 (m, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −60,23, −96,59.

Ejemplo 88 – Ácido 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Una mezcla de 2,2-difluorononanoato de etilo (1,00 g, 4,50 mmol) y amoniaco (7 M en metanol, 5 ml, 0,2 mol) en metanol (25 ml) se agitó durante 16 h a RT. La mezcla se concentró para obtener 2,2-difluorononanamida (0,88 g, 4,0 mmol, 88 % de pureza) como un sólido blanco. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 2H), 1,38 – 1,22 (m, 10H), 0,90 – 0,81 (m, 3H).

Etapa 2

Se agregó por goteo TFAA (2,5 ml, 18 mmol) a una solución de 2,2-difluorononanamida (0,88 g, 4,0 mmol, 88 % de pureza) y trietilamina (2,5 ml, 18 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en hielo-agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2,2-difluorononanonitrilo (0,297 g, 1,7 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,46 – 2,31 (m, 2H), 1,53 – 1,43 (m, 2H), 1,40 – 1,20 (m, 8H), 0,90 – 0,82 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −88,52.

Etapa 3

Preparado según el procedimiento descrito para el Intermedio 23 a partir de 2,2-difluorononanonitrilo (0,297 g, 1,7 mmol), para obtener 2,2-difluoro-N-hidroxinonanimidamida (0,210 g, 0,95 mmol, 94 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS m/z 209,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,78 (s, 1H), 5,75 (s,

2H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,31 – 1,23 (m, 8H), 0,89 – 0,81 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −98,44.

Etapa 4

Preparado según el Procedimiento general B, Método C a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxinonanimidamida (0,210 g, 0,95 mmol, 94 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para producir 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,193 g, 0,40 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 505,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,16 – 4,02 (m, 4H), 3,65 (ddd, J = 23,5, 10,7, 4,8 Hz, 1H), 3,51 – 3,33 (m, 2H), 2,34 – 2,19 (m, 2H), 1,41 – 1,18 (m, 25H), 0,89 – 0,81 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −97,06 (d, J = 267,3 Hz), −97,94 (d, J = 267,3 Hz).

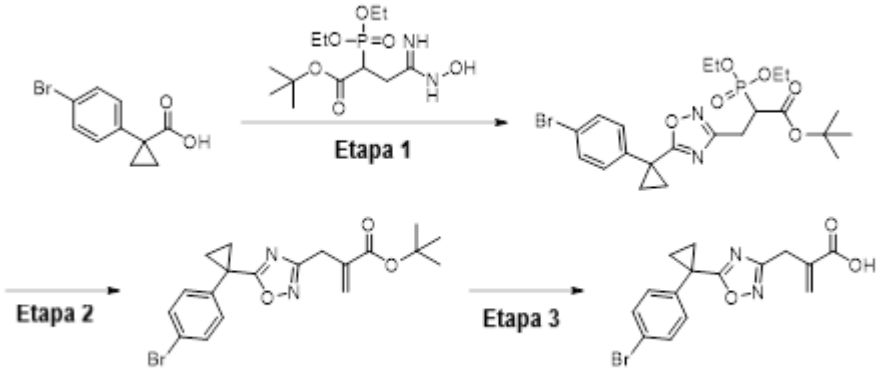
Etapa 5

Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,193 g, 0,40 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,0767 g, 0,21 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,01 – 5,93 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 1,32 (m, 19H), 0,89 – 0,81 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −97,46.

Etapa 6

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,0767 g, 0,21 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para obtener ácido 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,0485 g, 0,16 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 303,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1 2,92 (s, 1H), 6,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,37 – 2,20 (m, 2H), 1,44 – 1,35 (m, 2H), 1,34 – 1,19 (m, 8H), 0,91 – 0,81 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −97,48.

Ejemplo 89 – Ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó por goteo T3P (50 % en peso en EtOAc, 1,9 ml, 3,2 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de terc-butilo (500 mg, 1,54 mmol), ácido 1-4-bromofenil)ciclopropano-1-carboxílico (372 mg, 1,54 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5,0 mmol) en EtOAc (10 ml). La mezcla se agitó a RT durante 1 h, luego se calentó hasta 50°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO4) y se concentró. El residuo se recogió en THF (20 ml) y se agregó carbonato de cesio (1,51 g, 4,63 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h, luego se enfrió a RT y se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/iso-hexano) para obtener 3-(5-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,164 g, 0,26 mmol, 84 % de pureza) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 529,2/531,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 4,09 – 4,04 (m, 4H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,12 (ddd, J = 16,0, 11,1, 8,5 Hz, 1H), 2,97 (ddd, J = 16,0, 9,7, 3,9 Hz, 1H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,60 – 1,56 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,26 – 1,22 (m, 6H.

Etapa 2

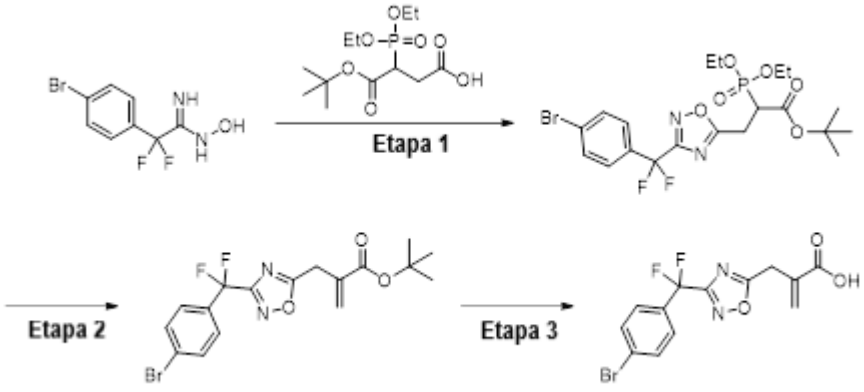
Preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(5-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,164 g, 0,26 mmol, 84 % de pureza). El producto bruto se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice (0-40 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((5-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 g, 0,20 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 349,3/351,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 6,12 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,71 – 1,64 (m, 2H), 1,59 – 1,51 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 mg, 0,20 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) para obtener 2-((5-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il) ácido metil)acrílico (28 mg, 0,08 mmol) como un sólido incoloro. LCMS m/z 349,1/351,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,66 (s, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 6,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,62 – 1,51 (m, 2H).

Ejemplo 90 – Ácido 2-((3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método C a partir de 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (2,4 g, 7,7 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,66 g, 2,8 mmol, 90 % de pureza) como una goma marrón pálida. LCMS m/z 483,1/485,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 4H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,51 – 3,34 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,26 – 1,20 (m, 6H).

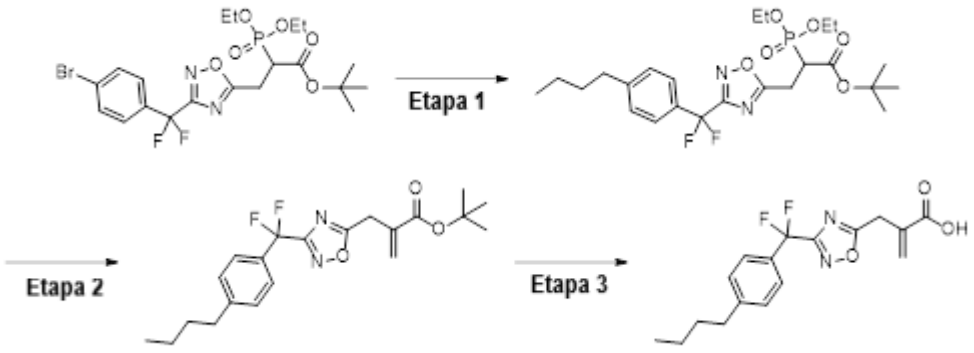
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,800 g, 1,34 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,200 g, 0,43 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 6,29 – 6,20 (m, 1H), 5,98 – 5,91 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,23 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,200 g, 0,43 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,15 g, 0,39 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 357,0/359,0 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, br. 1H), 7,87 – 7,68 (m, 2H), 7,66 – 7,50 (m, 2H), 6,36 – 6,21 (m, 1H), 6,04 – 5,87 (m, 1H), 4,04 (s, 2H).

Ejemplo 91 – Ácido 2-((3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Una mezcla de 3-(3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,800 g, 1,34 mmol, 90 % de pureza), ácido butilborónico (520 mg, 5,10 mmol) y carbonato de potasio (810 mg, 5,86 mmol) en tolueno (12 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min y luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,166 g, 0,14 mol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h, luego se enfrió a RT y se filtró a través de celite, lavándose con EtOAc (3 x 40 ml). El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-100 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 3-(3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,37 mg, 0,68 mmol) como un aceite marrón pálido. LCMS m/z 461,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,15 – 3,94 (m, 4H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,62 – 1,49 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,26 – 1,16 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H) [2 protons not resolved].

Etapa 2

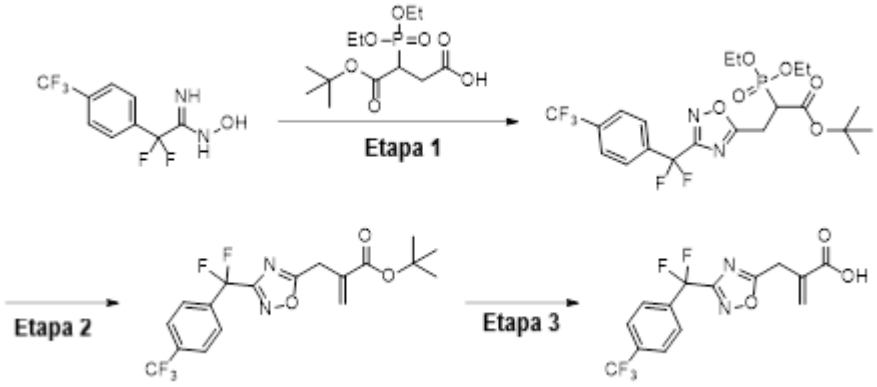
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,37 g, 0,68 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,16 g, 0,38 mmol, 92 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,31 – 6,21 (m, 1H), 6,01 – 5,90 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,61 – 1,46 (m, 2H), 1,34 – 1,25 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,16 g, 0,38 mmol, 92 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (90 mg, 0,25 mmol) como una goma marrón pálida. LCMS m/z 335,0 $(M\text{-}H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, br. 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,35 – 6,24 (m, 1H),

6,03 – 5,90 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,64 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,65 – 1,46 (m, 2H), 1,38 – 1,23 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 92 – Ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método C a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetimidamida (1,0 g, 3,54 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (352 g, 0,63 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 473,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 4H), 3,63 (ddd, J = 23,4, 10,6, 4,7 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,25 – 1,20 (m, 6H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,69, −95,52. ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO-d6) δ 19,90.

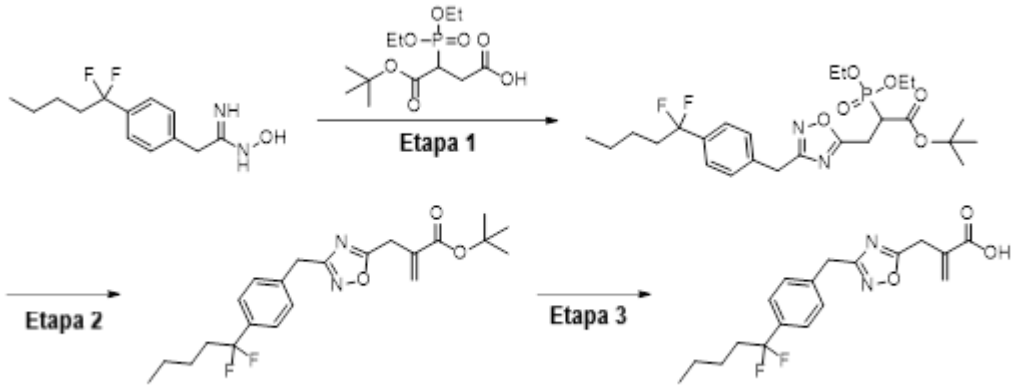
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (352 mg, 0,63 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (179 g, 0,44 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,20 (s, 9H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,69, −96,06.

Etapa 3

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (179 mg, 0,44 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (122 g, 0,35 mmol) como un aceite violeta. LCMS m/z 347,1 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,63, −94,72.

Ejemplo 93 – Ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-N-hidroxiacetimidamida (347 mg, 1,26 mmol, 93 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (432 g, 0,66 mmol, 81 % de pureza) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 553,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 6H), 3,53 (ddd, J = 23,3, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 3,39 – 3,32 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 16,9, 8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,33 – 1,18 (m, 19H), 0,89 – 0,79 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −92,44.

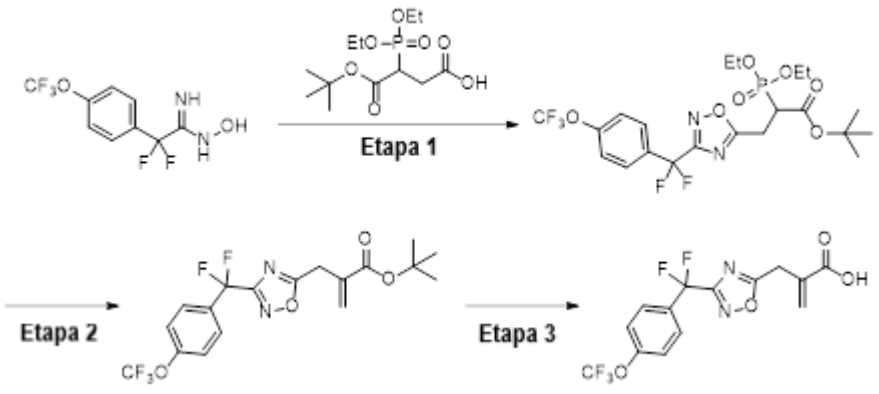
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (432 mg, 0,66 mmol, 81 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,280 g, 0,69 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 – 5,84 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 4H), 1,22 (s, 9H), 0,87 – 0,80 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ − 92,43.

Etapa 3

preparado según el procedmiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,280 g, 0,69 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,168 g, 0,47 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 349,2 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,82 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,35 – 1,24 (m, 4H), 0,90 – 0,79 (m, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −92,49.

Ejemplo 94 – Ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método C a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetimidamida (1,00 g, 3,33 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (427 g, 0,78 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 489,4 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 4H), 3,63 (ddd, J = 23,5, 10,6, 4,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,26 – 1,19 (m, 6H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −56,80, −94,10. ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO-d6) δ 19,93.

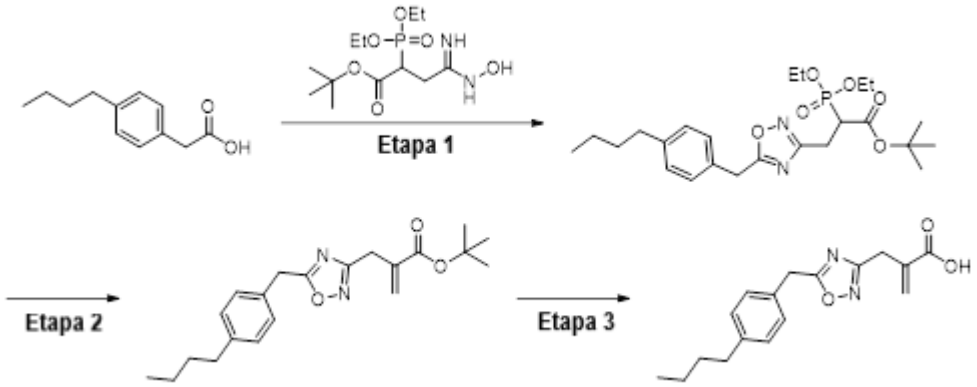
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (427 mg, 0,78 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (242 g, 0,57 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 363,2 $(M\text{-}tBu\text{-}H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 6,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,21 (s, 9H).

Etapa 3

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (242 mg, 0,57 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (155 g, 0,41 mmol) como un aceite violeta. LCMS m/z 363,2 $(M\text{-}H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, 1H), 7,95 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,49 (m, 2H), 6,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,99 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −56,77, −93,40.

Ejemplo 95 – Ácido 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó EDC (430 mg, 2,24 mmol) a una mezcla de ácido 2-(4-butilfenil)acético (316 mg, 1,65 mmol), 2-(dietoxifosforil)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de terc-butilo (0,50 g, 1,50 mmol) y DMAP (18 mg, 0,15 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron. El residuo se recogió en THF (10 ml) y se agregó Cs_2CO_3 (0,93 g, 2,8 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,45 g, 0,89 mmol) como una goma marrón pálida. LCMS m/z 503,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,25 – 7,08 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 4,14 – 3,95 (m, 4H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 3,25 – 3,10 (m, 1H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,28 – 1,19 (m, 6H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Dos protones no resueltos.

Etapa 2

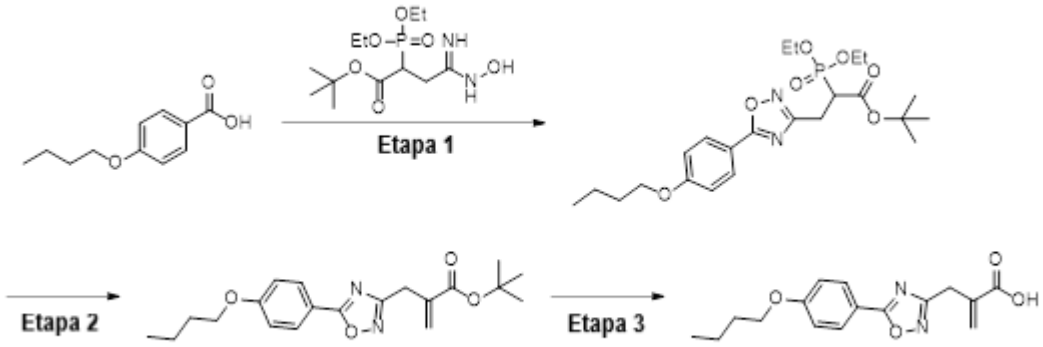
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,45 g, 0,89 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (231 g, 0,64 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 301,3 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,75 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,67

(s, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 2H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (231 mg, 0,64 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (163 g, 0,54 mmol) como un aceite violeta. LCMS m/z 301,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,68 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,35 – 1,23 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 96 – Ácido 2-((5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 95, Etapa 1 a partir de ácido 4-butoxibenzoico (383 mg, 1,97 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,15 g, 0,25 mmol, 80 % de pureza) como una goma marrón pálida y clara. LCMS m/z 427,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,72 (s, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 6,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

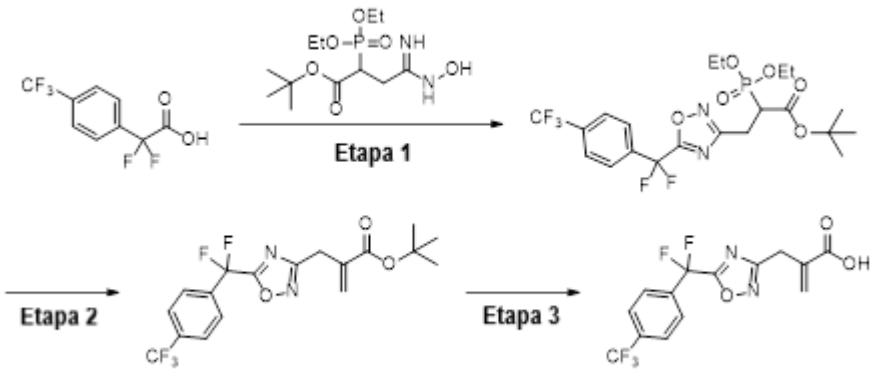
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,15 g, 0,25 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (82 g, 0,22 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 303,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 – 7,97 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 6,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,81 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (82 mg, 0,22 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (50 g, 0,16 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 303,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,72 (s, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 2H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 6,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 97 – Ácido 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado utilizando un procedimiento similar al del Ejemplo 84, Etapa 1 a partir de ácido 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acético (389 mg, 1,62 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (187 g, 0,33 mmol, 93 % de pureza) como un aceite amarillo pálido. LCMS m/z 551,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 4H), 3,43 (ddd, J = 22,8, 10,8, 4,1 Hz, 1H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 3,16 (ddd, J = 16,1, 9,5, 4,2 Hz, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,26 – 1,19 (m, 6H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,75, −94,21 (d, J = 6,4 Hz). ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO-d6) δ 20,49.

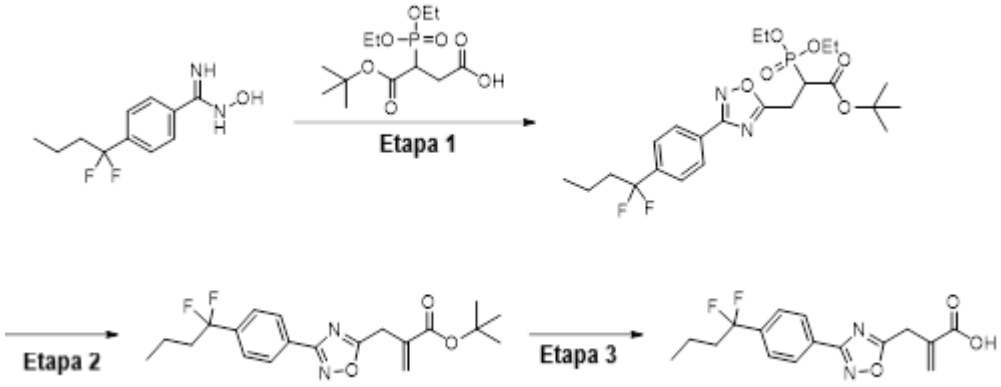
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-propanoato de terc-butilo (187 mg, 0,33 mmol, 93 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (112 g, 0,27 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,74, −94,46.

Etapa 3

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (112 mg, 0,27 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (61 g, 0,17 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 347,1 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,84 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −61,69, −93,67.

Ejemplo 98 – Ácido 2-((3-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 4-(1,1-difluorobutil)-N-hidroxibencimidamida (0,361 g, 1,53 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,567 g, 1,1 mmol) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 525,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 4H), 3,69 (ddd, J = 23,4, 10,7, 4,7 Hz, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 16,8, 8,9, 4,7 Hz, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 2H), 1,41 – 1,32 (m, 11H), 1,30 – 1,22 (m, 6H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −93,44.

Etapa 2

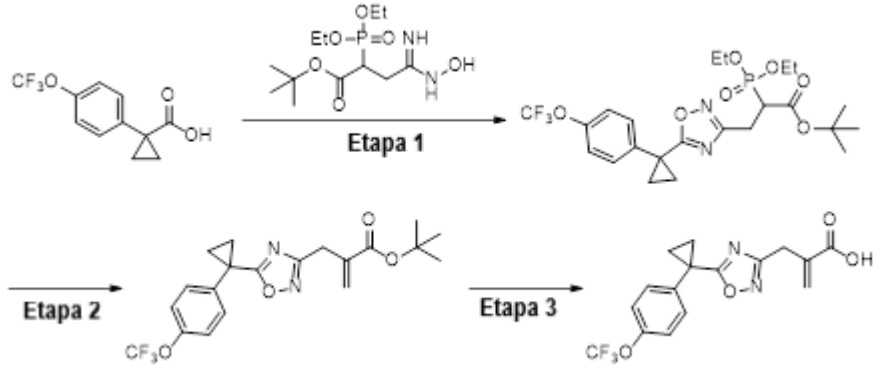
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,567 g, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/hexano) para obtener 2-((3-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,368 g, 0,92 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 323,0 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,00 – 5,96 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,29 – 2,14 (m, 2H), 1,42 – 1,30 (m, 11H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −93,44.

Etapa 3

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo

(0,368 g, 0,92 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano), luego se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) para obtener ácido 2-((3-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,233 g, 0,72 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 323,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,31 – 2,13 (m, 2H), 1,43 – 1,30 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −93,43.

Ejemplo 99 – Ácido 2-((5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 95, Etapa 1 a partir de ácido 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carboxílico (405 mg, 1,65 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo (0,31 g, 0,46 mmol, 80 % de pureza) como una goma amarilla pálida. LCMS m/z 557,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 4H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,19 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 1,74 – 1,57 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,28 – 1,16 (m, 6H).

Etapa 2

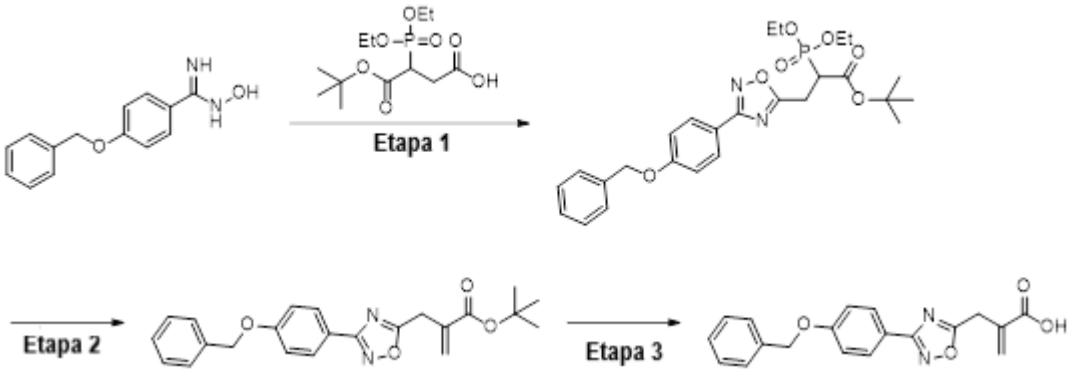
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo (0,31 g, 0,46 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,17 g, 0,36 mmol, 88 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 355,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 6,17 – 6,06 (m, 1H), 5,75 – 5,67 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 2H), 1,62 – 1,55 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,17 g, 0,36 mmol, 88 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (0,112 g, 0,30 mmol) como una goma incolora y clara. LCMS m/z 355,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,67 (s, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 2H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 6,23 – 6,15 (m, 1H), 5,77 – 5,64 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,75 – 1,66 (m, 2H), 1,63 – 1,53 (m, 2H).

Ejemplo 100 – Ácido 2-((3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 4-(benciloxi)-N-hidroxibencimidamida (5,97 g, 24,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(3-(4-(benciloxi)fenil)-1, 2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (8,30 g, 16 mmol) como un aceite marrón. LCMS m/z 461,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 – 7,88 (m,

2H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 4H), 3,65 (ddd, J = 23,4, 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,43 (ddd, J = 16,8, 10,8, 9,7 Hz, 1H), 3,36 – 3,27 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30 – 1,23 (m, 6H).

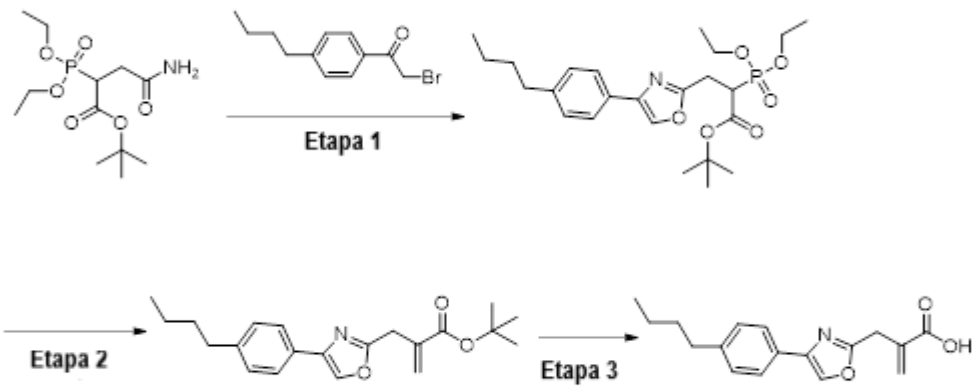
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,300 g, 0,58 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,176 g, 0,44 mmol) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 337,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,51 – 7,31 (m, 5H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,00 – 5,91 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,176 g, 0,44 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,0956 g, 0,28 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 337,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 6,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,03 – 5,95 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

Ejemplo 101 – Ácido 2-((4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Ejemplo 39, Etapa 1 utilizando 2-bromo-1-(4-butilfenil)etano-1-ona (906 mg, 3,55 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 3-(4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (230 mg, 0,49 mmol, 15 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 466,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

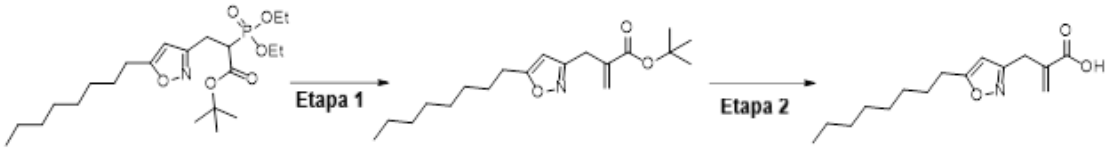
Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 3-(4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *terc*-butilo (230 mg, 0,49 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (160 mg, 0,47 mmol, 95 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 254,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,47 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,1 % de TFA/agua) gradiente: 50-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 30°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)metil)acrílico (88 mg, 0,31 mmol, 65 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 286,3 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,70 (br, 1H), 8,44 (s,1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 1,4Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 102 – Ácido 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrílico



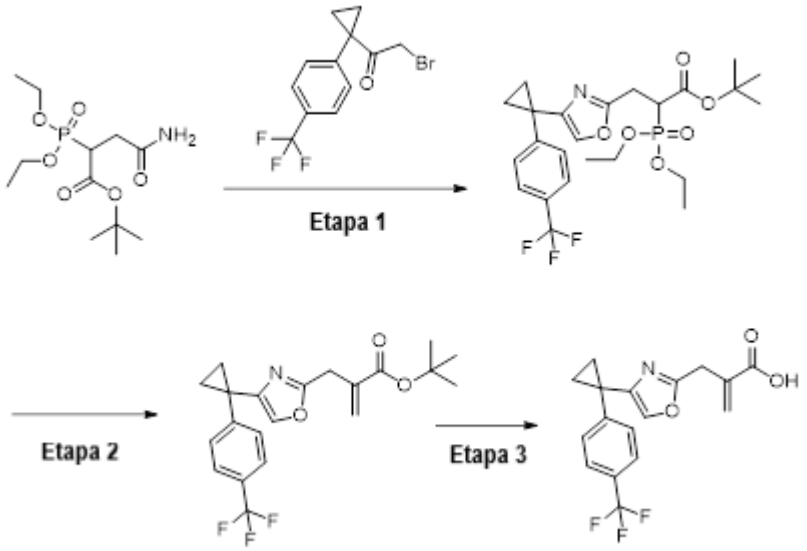
Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octilisoxazol-3-il)propanoato de *terc*-butilo (500 mg, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-30 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (300 mg, 0,93 mmol, 85 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS (Sistema 2, Método C) m/z 344,3 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa 2

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,62 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,05 % de TFA/agua) gradiente: 45-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 40°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrílico (94 mg, 0,35 mmol, 56 %). LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 266,2 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,65 (br, 1H), 6,16 (s,1H), 6,06 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 103 – Ácido 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Ejemplo 39, Etapa 1 utilizando 2-bromo-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etan-1-ona (1,0 g, 3,26 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-80 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)propanoato de terc-butilo (300 mg, 0,58 mmol, 17 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 518,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

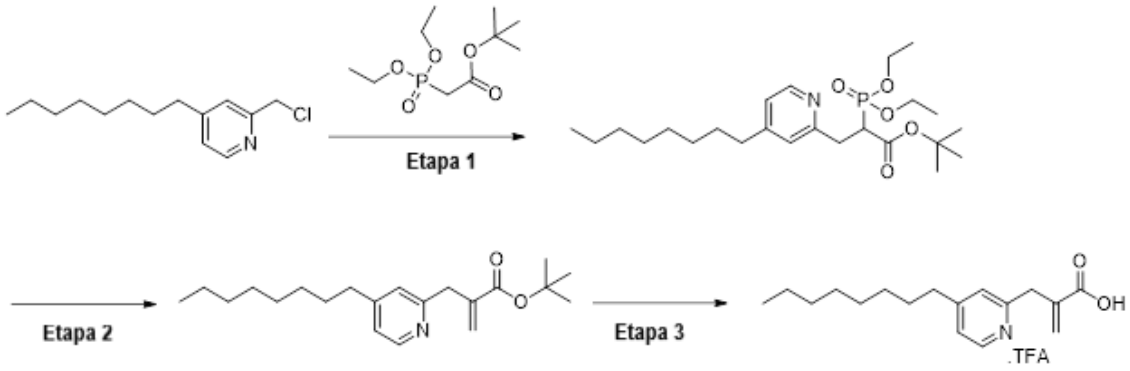
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)propanoato de *terc*-butilo (300 mg, 0,58 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (180 mg, 0,46 mmol, 79 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 394,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,46 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna:

Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,05 % de TFA/agua) gradiente: 40-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 30°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrílico (127 mg, 0,38 mmol, 82 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 338,0 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,69 (br, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (s,1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,19 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,27-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 104 – Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 1, Método D a partir de 2-(clorometil)-4-octilpiridina (1,3 g, 5,42 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 0-40 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octilpiridin-2-il)propanoato de terc-butilo (1,20 mg, 2,63 mmol, 49 %) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 456,3 (M+H)+ (ES+).

Etapa 2

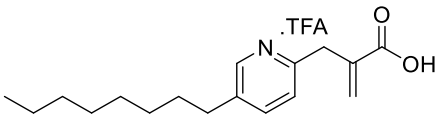
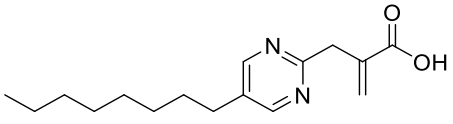
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octilpiridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo (0,70 g, 1,54 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrilato de

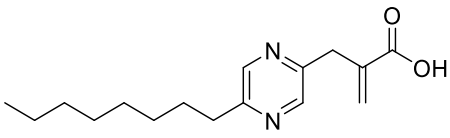
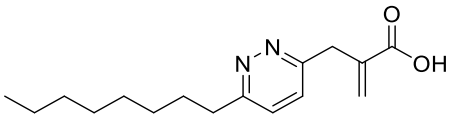
terc-butilo (200 mg, 0,60 mmol, 39 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 332,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

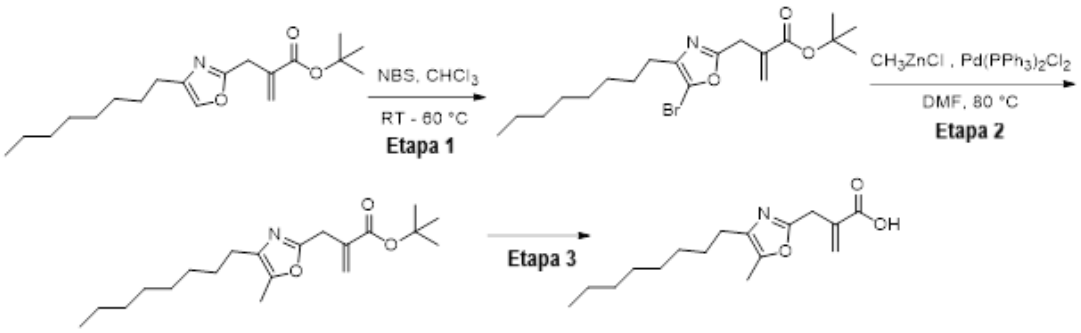
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,54 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,1 % de TFA/agua) gradiente: 50-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 35°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrílico (112 mg, 0,29 mmol, 54 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 276,3 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,95 (br, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento análogo:

Ejemplo núm.	**Material de partida utilizado en el Etapa 1/Estructura de ejemplo/Nombre**	**Datos de LCMS/^{1}H nMR**
105	2-(clorometil)-5-octilpiridina  Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((5-octilpiridin-2-il)metil)acrílico	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 276,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,77 (br, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 1,7 Hz 1H), 3,70 (s, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,33-1,17 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.
106	2-(clorometil)-5-octilpirimidina  ácido 2-((5-octilpirimidin-2-	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 277,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,39 (br, 1H), 8,56 (s, 2H), 6,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,84 (s,

	il)metil)acrílico	2H), 2,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H).
113	2-(clorometil)-5-octilpirazina  ácido 2-((5-octilpirazin-2-il)metil)acrílico	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 277,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,57 (br, 1H), 8,42 (s, 2H), 6,16 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
116	3-(clorometil)-6-octilpiridazina  ácido 2-((6-octilpiridazin-3-il)metil)acrílico	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 277,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,59 (br, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,35-1,16 (m, 10H), 0,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 107 – Ácido 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Una mezcla de 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,31 mmol) y NBS (109 mg, 0,62 mmol) en $CHCl_3$ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 5 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35°C. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25 g de sílice, 0-30 % de MTBE/éter de petróleo) para dar 2-((5-bromo-4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol, 80 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 400,2/402,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,28 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,61 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,34-1,19 (m, 10H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

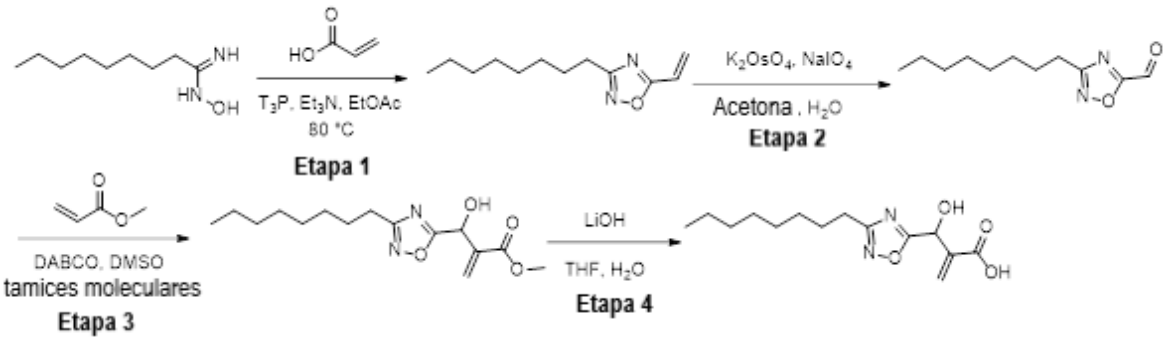
Etapa 2

Una mezcla de 2-((5-bromo-4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,25 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (526 mg, 0,75 mmol) y se agitó una solución de CH_3ZnCl en éter dietílico (2 M, 2 ml, 4,0 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a 80 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 5 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25 g de sílice, 0-30 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (42 mg, 0,13 mmol, 50 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 336,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (42 mg, 0,13 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,1 % de TFA/agua) gradiente: 45-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 35°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico (19 mg, 0,07 mmol, 52 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 280,2 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,42 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 10H), 0,87 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 108 – Ácido 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

A una solución de *N*-hidroxinonanimidamida (13,28 g, 77,1 mmol), ácido acrílico (5,56 g, 77,2 mmol) y trietilamina (23,4 g, 231 mmol) en EtOAc (65 ml) a temperatura ambiente se le agregó una solución de T_3P en EtOAc (50 % en peso, 123 g, 193 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se inactivó con agua (100 ml), se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 65 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (120 g de sílice, 5 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 3-octil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (6,90 g, 33,1 mmol, 43 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 209,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

A una solución de 3-octil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (6,90 g, 331 mmol) y K_2OsO_4 (0,55 g, 1,65 mmol) en acetona (128 ml) y agua (69 ml) a temperatura ambiente se agregó $NaIO_4$ (21,26 g, 99,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se concentró a presión reducida para eliminar la acetona. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40°C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 45 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehído (6,24 g, 29,7 mmol, 89 %) como un sóido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 211,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

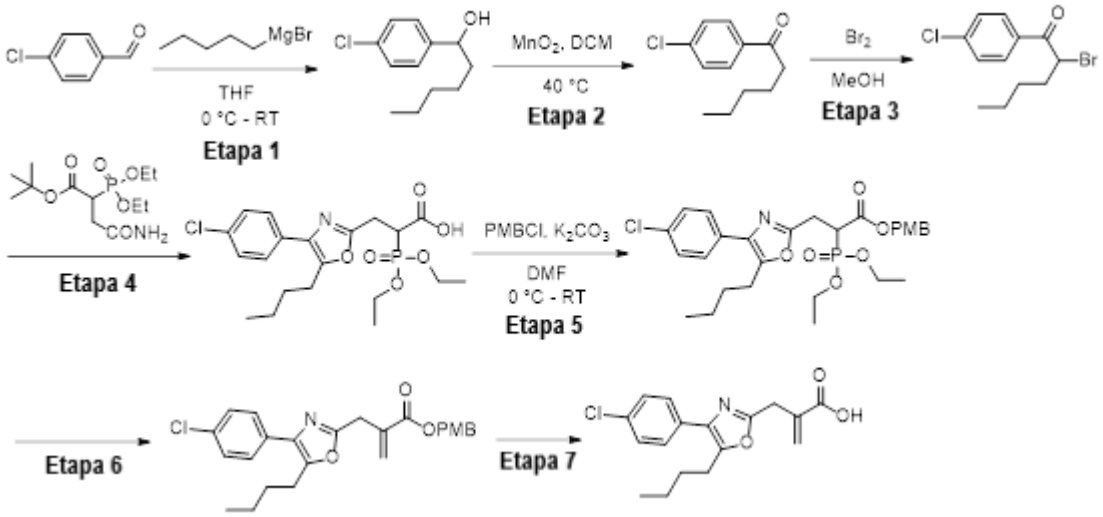
Etapa 3

Una mezcla de 3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehído (6,00 g, 28,5 mmol), acrilato de metilo (3,69 g, 42,9 mmol), DABCO (1,60 g, 14,3 mmol) y tamices moleculares (6,00 g) en DMSO (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se vertió en agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40°C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 45 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de metilo (1,35 g, 4,55 mmol, 16 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 297,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 4

Se agregó una solución de LiOH en agua (2 M, 0,3 ml, 0,6 mmol) a una solución de 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de metilo (184 mg, 0,62 mmol) en THF (0,9 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante el uso de HCl acuoso diluido (0,5 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40°C y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; Velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,1 % de TFA/agua) gradiente: 35-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 40°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (34 mg, 0,12 mmol, 19 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 283,1 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,83 (br, 1H), 6,70 (br, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 2,66 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,34-1,16 (m, 10H), 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 109 – Ácido 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

A una solución de 4-clorobenzaldehído (3,70 g, 26,3 mmol) en THF (132 ml) a 0 °C se le agregó una solución de bromuro de pentilmagnesio en THF (1 M, 31,6 ml, 31,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 0-10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 1-(4-clorofenil)hexan-1-ol (4,2 mg, 19,7 mmol, 75 %) como un aceite amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,29 (q, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,64 (dd, *J* = 7,5, 5,8 Hz, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 5H), 0,92-0,81 (m, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Etapa 2

Una mezcla de 1-(4-clorofenil)hexan-1-ol (4,2 g, 19,7 mmol) y MnO_2 (6,87 g, 79,0 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C para dar 1-(4-clorofenil)hexan-1-ona (3,80 g, 18,0 mmol, 91 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,5

Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 4H), 0,91 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 3

A una solución de 1-(4-clorofenil)hexan-1-ona (1,50 g, 7,12 mmol) en MeOH (35 ml) a temperatura ambiente se le agregó por goteo Br_2 (1,46 g, 9,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C para eliminar el MeOH. La capa acuosa residual se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-bromo-1-(4-clorofenil)hexan-1-ona (1,40 mg, 4,83 mmol, 68 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 289,1/291,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 4

Preparado según el Ejemplo 39, Etapa 1 usando 2-bromo-1-(4-clorofenil)hexan-1-ona (1,37 g, 4,73 mmol) excepto que la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h, no a RT. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa para dar ácido 3-(5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico (200 mg, 0,45 mmol, 9 %) como un aceite amarillo pálido, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 444,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 5

A una mezcla de ácido 3-(5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico (200 mg, 0,45 mmol) y K_2CO_3 (93 mg, 0,68 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0 °C, se agregó PMBCl (85 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de NH_4Cl, luego se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 30°C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de sílice, 0-40 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 3-(5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de 4-

metoxibencilo (70 mg, 0,12 mmol, 27 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 564,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

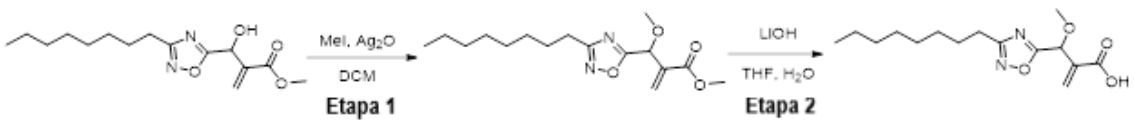
Etapa 6

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 3-(5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de 4-metoxibencilo (70 mg, 0,12 mmol) . El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (34 mg, 0,077 mmol, 64 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 440,0 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 7

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (34 mg, 0,077 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,05 % de TFA/agua) gradiente: 45-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 30°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrílico (16 mg, 0,050 mmol, 65 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 320,1 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,71 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,21 (s,1H), 5,77 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 110 – Ácido 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

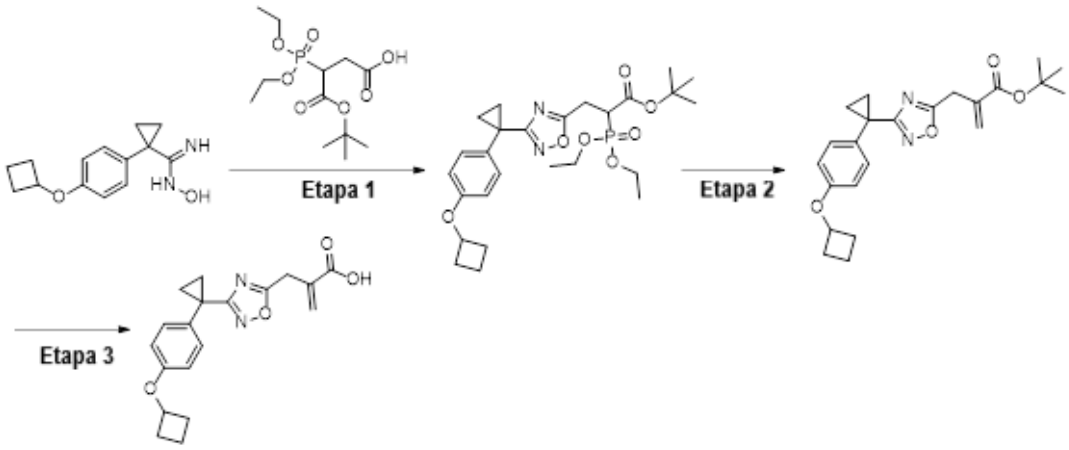
A una solución de 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de metilo (300 mg, 1,01 mmol) en DCM (3,1 ml) se agregó yoduro de metilo (860 mg, 6,06 mmol) y Ag_2O (470 mg, 2,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

bajo una atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite y el residuo se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (8 g de sílice, 15 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener metil 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato (126 mg, 0,41 mmol, 41 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 311,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

A una solución de 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de metilo (224 mg, 0,72 mmol) en THF (2,4 ml) se le agregó una solución de LiOH en agua (2 M, 0,8 ml, 1,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 6 mediante el uso de HCl acuoso diluido (0,5 M) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40°C y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; Velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,1 % de TFA/agua) gradiente: 55-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 40°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (33 mg, 0,11 mmol, 15 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 297,2 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,70 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 10H), 0,87 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 111 – Ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 1-(4-ciclobutoxifenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (1,30 g, 5,28 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (50 g de sílice, 20-40 % de EtOAC/éter de petróleo) para dar 3-(3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (2,20 g, 4,23 mmol, 80 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 521,1 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

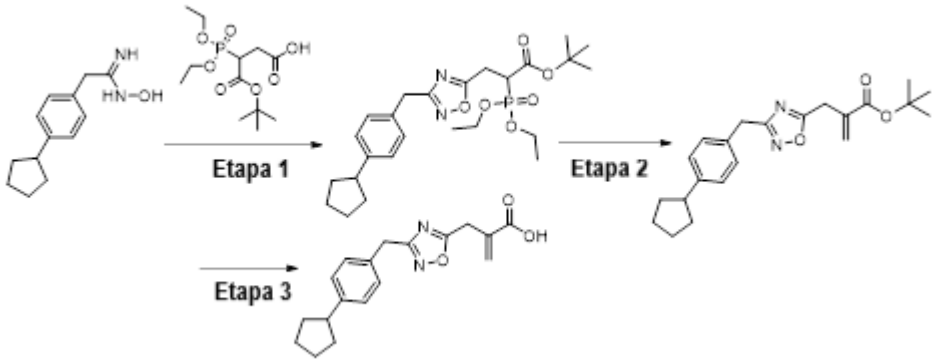
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método C a partir de *terc*-butil 3-(3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil) propanoato (2,20 g, 4,23 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,20 mg, 3,03 mmol, 72 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 379,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,01 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna:

Waters X-Bridge C18 OBD 10 µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,2 % de ácido fórmico/agua) gradiente: 70-95 % de MeCN; longitud de onda de recolectada: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 30°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (233 mg, 0,68 mmol, 68 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 341,0 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,81 (br, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 112 – Ácido 2-((3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 2-(4-ciclopentilfenil)-*N*-hidroxiacetimidamida (420 mg, 1,92 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25 g de sílice, 20-40 % de EtOAC/éter de petróleo) para obtener 3-(3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (400 mg, 0,81 mmol, 42 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 493,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

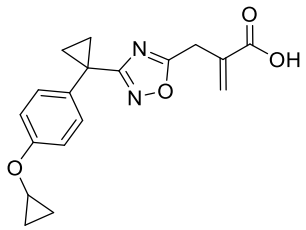
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 3-(3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *terc*-butilo (400 mg, 0,81 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((3-(4-

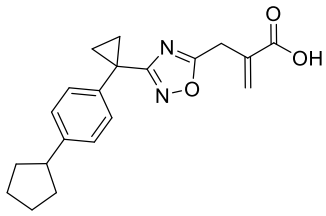
ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (180 mg, 0,49 mmol, 60 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 369,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

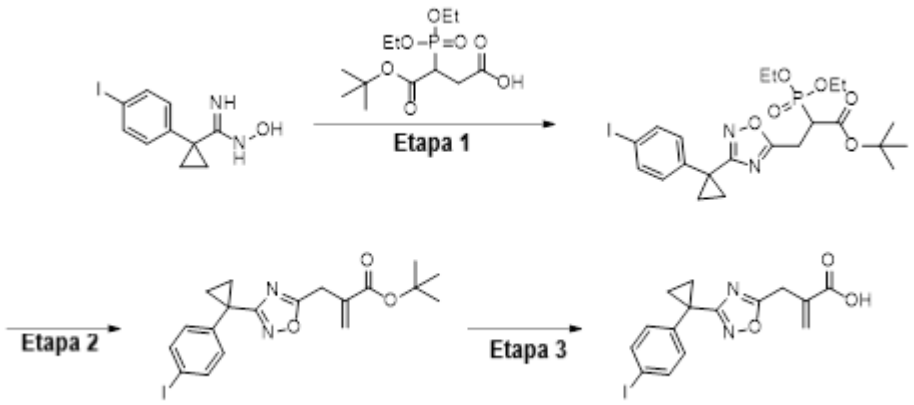
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,49 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10 µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,2 % de ácido fórmico/agua) gradiente: 55-95 % de MeCN; longitud de onda de recolectada: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 30°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (105 mg, 0,34 mmol, 69 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 313,1 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (br, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos a los de los Ejemplos 111 y 112:

Ejemplo núm.	**Material de partida utilizado en la etapa 1/Estructura de ejemplo/Nombre**	**Datos de LCMS/^{1}H nMR**
114	1-(4-ciclopropoxifenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida  ácido 2-((3-(1-(4-ciclopropoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 327,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,82 (br, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 2H).
115	1-(4-ciclopentilfenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 339,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,81 (br, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H),

	 ácido 2-((3-(1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico	7,23-7,17 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 117 – Ácido 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó HATU (1,23 g, 3,24 mmol) a una mezcla de 1-(4-yodofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (0,825 g, 2,70 mmol), 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil) ácido -4-oxobutanoico (0,923 g, 2,97 mmol) y trietilamina (1,13 ml, 8,11 mmol) en dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a RT durante 1 h, luego se agregó sat. ac. de $NaHCO_3$ (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (MgSO4) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (20 ml) y se agregó Cs_2CO_3 (1,76 g, 5,39 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 h, luego se enfrió a RT, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para producir 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,52 g, 2,5 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 599,2

$(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,78 – 7,61 (m, 2H), 7,24 – 7,07 (m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 4H), 3,61 – 3,40 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 1,53 – 1,36 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,30 – 1,17 (m, 6H).

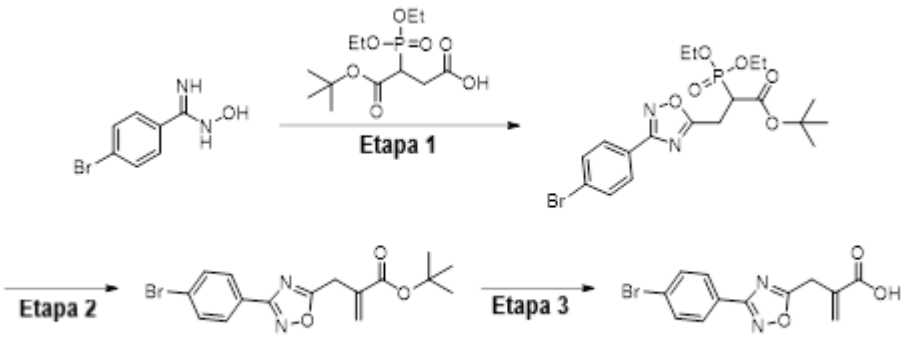
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,52 g, 2,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,99 g, 2,0 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 397,2 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,77 – 7,62 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 6,24 – 6,16 (m, 1H), 5,93 – 5,82 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,46 – 1,40 (m, 2H), 1,39 – 1,34 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,99 g, 2,0 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,574 g, 1,4 mmol) como un sólido marrón pálido. LCMS m/z 3971 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 7,79 – 7,56 (m, 2H), 7,28 – 7,12 (m, 2H), 6,31 – 6,17 (m, 1H), 5,97 – 5,79 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,48 – 1,41 (m, 2H), 1,39 – 1,31 (m, 2H).

Ejemplo 118 – Ácido 2-((3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de 4-bromo-N-hidroxibencimidamida (1,90 g, 8,0 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 3-(3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,37 mg, 2,5 mmol, 90 % de pureza) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 433,2/435,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 – 7,86 (m, 2H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 4,18 – 4,02 (m, 4H), 3,76 – 3,58 (m, 1H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (q, J = 6,8 Hz, 6H).

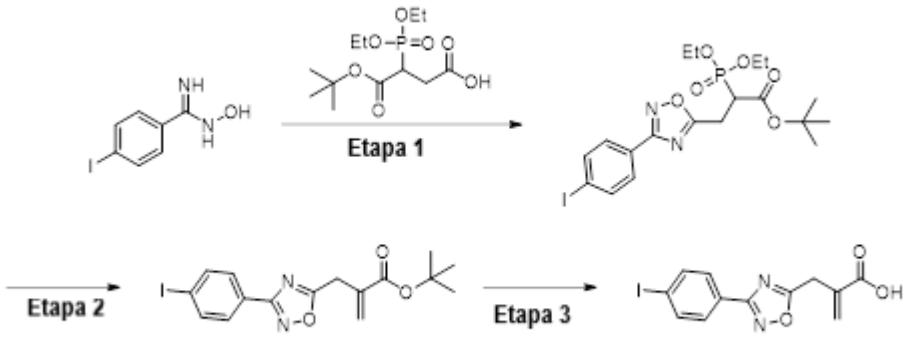
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,37 g, 2,5 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,84 g, 2,1 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 309,2/311,2 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 – 7,88 (m, 2H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 6,33 – 6,23 (m, 1H), 6,00 – 5,93 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,84 g, 2,1 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,522 g, 1,6 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 307,4/309,4 $(M\text{-}H)^-$ (ES^-). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 2H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 6,35 – 6,29 (m, 1H), 6,03 – 5,98 (m, 1H), 4,04 (s, 2H).

Ejemplo 119 – Ácido 2-((3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de 4-yodo-N-hidroxibencimidamida (1,3 g, 4,5 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 3-(3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,17 mg, 2,1 mmol, 94 % de pureza) como un aceite incoloro claro. LCMS m/z 480,8 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 – 7,90 (m, 2H), 7,80 – 7,67 (m, 2H), 4,21 – 4,02 (m, 4H), 3,77 – 3,58 (m, 1H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 – 1,19 (m, 6H).

Etapa 2

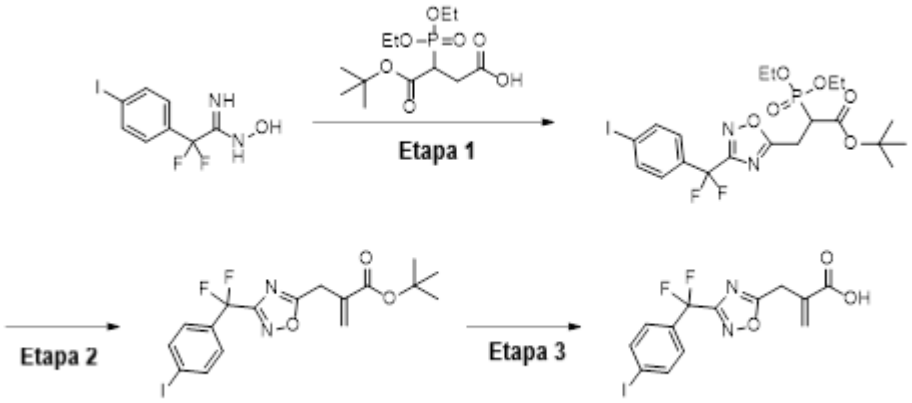
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,17 g, 2,1 mmol, 94 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil) acrilato de terc-butilo (0,68 g, 1,5 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 357,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 – 7,89 (m, 2H), 7,83 – 7,70 (m, 2H), 6,32 – 6,22 (m, 1H), 6,02 – 5,89 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,68 g, 1,5 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,411 g, 1,1 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 354,8 $(M\text{-}H)^-$

(ES⁻). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 2H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 6,38 – 6,25 (m, 1H), 6,06 – 5,93 (m, 1H), 4,03 (s, 2H).

Ejemplo 120 – Ácido 2-((3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método A a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-yodofenil)acetimidamida (4,9 g, 13 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,92 mg, 2,6 mmol, 79 % de pureza) como un aceite amarillo pálido claro. LCMS m/z 531,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 – 7,89 (m, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 4,14 – 3,99 (m, 4H), 3,71 – 3,54 (m, 1H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,26 – 1,19 (m, 6H).

Etapa 2

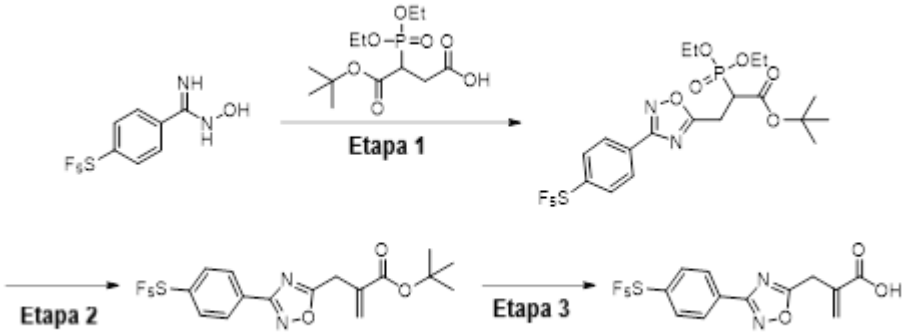
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,92 g, 2,6 mmol, 79 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de MTBE/isohexano) seguido de cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 2-((3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,50 mg, 1 mmol) como una goma incolora. ^{1}H nMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ 8,02 – 7,84 (m, 2H), 7,47 – 7,32 (m, 2H), 6,30 – 6,21 (m, 1H), 6,00 – 5,90 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,23 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,50 g, 1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,326 g, 0,79 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 405,1 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 6,37 – 6,24 (m, 1H), 6,04 – 5,87 (m, 1H), 4,04 (s, 2H).

Ejemplo 121 – Ácido 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de N-hidroxi-4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)bencimidamida (1,05 g, 4,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para producir 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,35 g, 2,5 mmol) como un aceite amarillo suave. LCMS m/z 537,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,16 – 8,11 (m, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 4H), 3,70 (ddd, J = 23,4, 10,7, 4,7 Hz, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,39 (ddd, J = 16,9, 8,9, 4,7 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,29 – 1,22 (m, 6H).

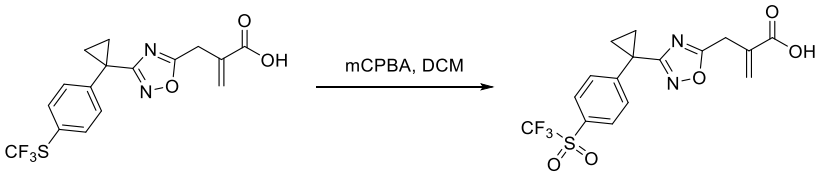
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,35 g, 2,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,858 g, 2,1 mmol) como un aceite incoloro claro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,14 – 8,09 (m, 2H), 6,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,02 – 5,97 (m, 1H), 4,08 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,858 g, 2,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,560 g, 1,6 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 355,0 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 2H), 8,14 – 8,07 (m, 2H), 6,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,07 – 5,99 (m, 1H), 4,07 (s, 2H).

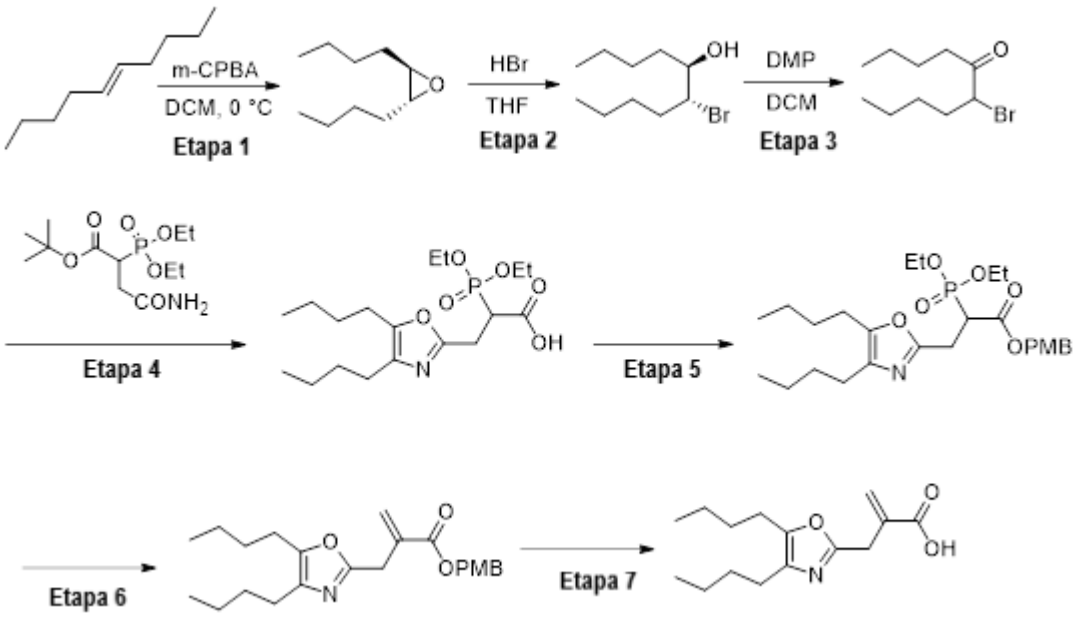
Ejemplo 122 – Ácido 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Se agregó ácido *meta*-cloroperbenzoico (77 % en peso, 144 mg, 640 µmol a una mezcla de ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,100 g, 260 µmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se agregó más ácido *meta*-cloroperbenzoico (77 % en peso, 100 mg, 450 µmol) y la mezcla se agitó durante 1 h adicional, luego se calentó a RT y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) seguido de cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir ácido 2-((3-(1-(4-

((trifluorometil)sulfonil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (8 mg, 0,02 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 401,1 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 8,18 – 8,00 (m, 2H), 7,91 – 7,74 (m, 2H), 6,36 – 6,15 (m, 1H), 6,00 – 5,84 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,68 – 1,44 (m, 4H).

Ejemplo 123 – Ácido 2-((4,5-dibutiloxazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

A una mezcla de *(E)*-dec-5-eno (1,4 g, 10 mmol) en DCM (100 ml) se le agregó m-CPBA (3,5 g, 20 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaS_2O_3 acuoso diluido (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice, 0-10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener*(trans)*-2,3-dibutiloxirano (1,3 g, 8,3 mmol, 83 %) como un aceite amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,65 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 1,60-1,20 (m, 12H), 0,99-0,80 (m, 6H).

Etapa 2

Una solución de *(trans)*-2,3-dibutiloxirano (1,3 g, 8,3 mmol) y HBr acuoso (40 % en peso, 5 ml) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La

mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C para obtener (*trans*)-6-bromodecan-5-ol bruto (1,6 g, 6,7 mmol, 81 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,22-4,12 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,66-1,45 (m, 4H) 1,45-1,18 (m, 6H), 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz 6H).

Etapa 3

A una solución de *(trans)*-6-bromodecan-5-ol (1,6 g, 6,7 mmol) en DCM (40 ml), se agregó reactivo de Dess-Martin (4,3 g, 10,2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2CO_3 acuoso diluido (50 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25 g de sílice, 0-10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 6-bromodecan-5-ona (1,4 g, 6,0 mmol, 87 %) como un aceite amarillo. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,23 (dd, *J* = 8,1, 6,5 Hz, 1H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,07-1,84 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,50-1,21 (m, 6H), 0,99-0,81 (m, 6H).

Etapa 4

Preparado según el Ejemplo 109, Etapa 4 utilizando 6-bromodecan-5-ona (0,70 g, 3,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa para dar ácido 3-(4,5-dibutiloxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico bruto (200 mg, 0,51 mmol, 17 %) como un aceite amarillo pálido, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 390,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 5

Preparado según el Ejemplo 109, Etapa 5 utilizando ácido 3-(4,5-dibutiloxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico (200 mg, 0,51 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de sílice, 0-40 % deMTBE/éter de petróleo) para obtener 3-(4,5-dibutiloxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de 4-metoxibencilo (230 mg, 0,45 mmol, 88 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 510,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

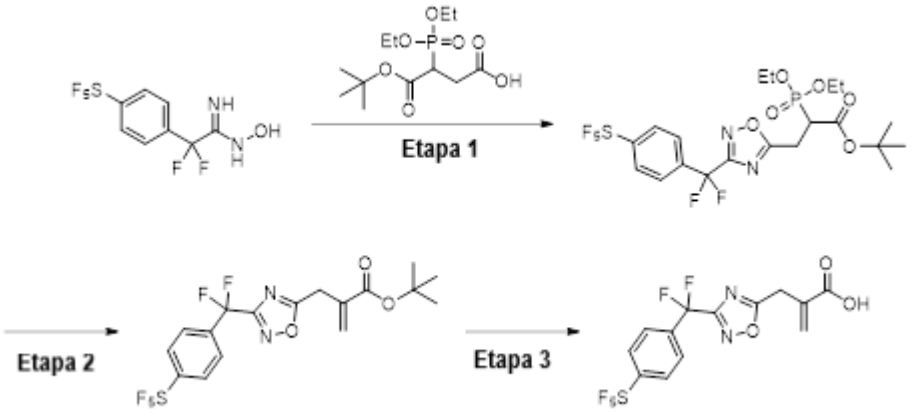
Etapa 6

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 3-(4,5-dibutiloxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato (230 mg, 0,45 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((4,5-dibutiloxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (90 mg, 0,23 mmol, 52 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 386,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 7

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((4,5-dibutiloxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (90 mg, 0,23 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,1 % de TFA/agua) gradiente: 45-95 % de MeCN; longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 30°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((4,5-dibutiloxazol-2-il)metil)acrílico (28 mg, 0,11 mmol, 45 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 266,2 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,64 (br, 1H), 6,17 (s,1H), 5,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,53-1,40 (m, 4H), 1,32-1,18 (m, 4H). 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

Ejemplo 124 – Ácido 2,2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método C a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)acetimidamida (2,00 g, 5,32 mmol, 83 %

de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,964 g, 1,6 mmol) como un aceite marrón. LCMS m/z 531,1 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 – 8,10 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,06 (dddd, J = 12,0, 9,5, 7,7, 6,0 Hz, 4H), 3,62 (ddd, J = 23,5, 10,6, 4,7 Hz, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,24 – 1,19 (m, 6H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −95,88 (d, J = 16,8 Hz). ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO) δ 19,88.

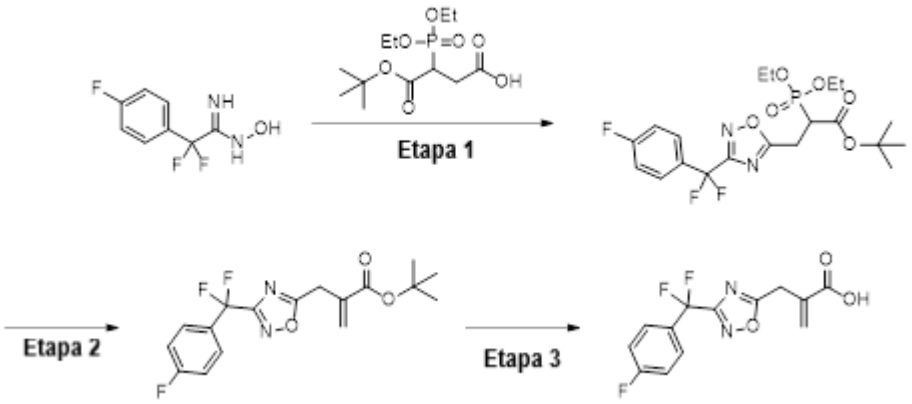
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,964 g, 1,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (488 g, 1,0 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 – 8,10 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,19 (s, 9H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ -96,51.

Etapa 3

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)acrilato de terc-butilo (488 mg, 1,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (367 g, 0,88 mmol) como una goma incolora gruesa. LCMS m/z 404,3 $(M\text{-}H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ -94,93.

Ejemplo 125 – Ácido 2,2-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método C a partir de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)-N-hidroxiacetimidamida (2,14 g, 8,91 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,748 g, 3,2 mmol, 88 % de pureza) como un aceite marrón. LCMS m/z 423,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 4,13 – 4,03 (m, 4H), 3,63 (ddd, J = 23,4, 10,6, 4,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,25 – 1,20 (m, 6H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −93,08 (dd, J = 13,2, 3,0 Hz), −108,82. ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO) δ 19,95.

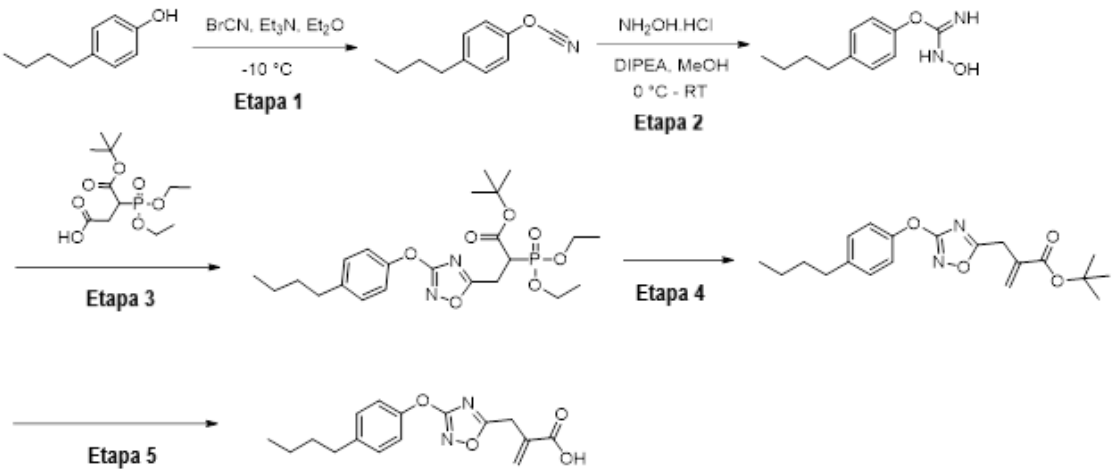
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,748 g, 3,2 mmol, 88 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (812 g, 2,7 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −93,59 (d, J = 3,0 Hz), −108,85.

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (812 mg, 2,7 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (508 g, 1,7 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 297,5 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 7,88 – 7,59 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −92,57 (d, J = 3,2 Hz), −108,75.

Ejemplo 126 – Ácido 2-((3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

A una solución de 4-butilfenol (3,00 g, 20,0 mmol) y Et_3N (2,23 g, 22,0 mmol) en éter dietílico seco (28 ml) a -10 °C se le agregó una solución de bromuro de cianógeno (2,34 g, 22,1 mmol) en éter dietílico seco (6 ml), por goteo. Luego, la mezcla se agitó vigorosamente a -10 °C durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el residuo de filtro se lavó con éter dietílico seco adicional. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida a 35 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 1-butil-4-cianatobenceno (3,10 g, 17,7 mmol, 89 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 176,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

A una solución de 1-butil-4-cianatobenceno (3,00 g, 17,1 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (2,39 g, 34,4 mmol). La suspensión se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo lentamente DIPEA (4,44 g, 34,4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso (2 M, 30 ml) y se lavó con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa acuosa se alcalinizó con NaOH acuoso (2 M) a pH = 8 y luego se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40 °C para dar 4-butilfenil hidroxicarbamimidato (1,10 g, 5,28 mmol, 31 %) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 209,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de hidroxicarbamimidato de 4-butilfenilo (1,10 g, 5,28 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (50 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 3-(3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,13 g, 2,34 mmol, 44 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 483,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 4

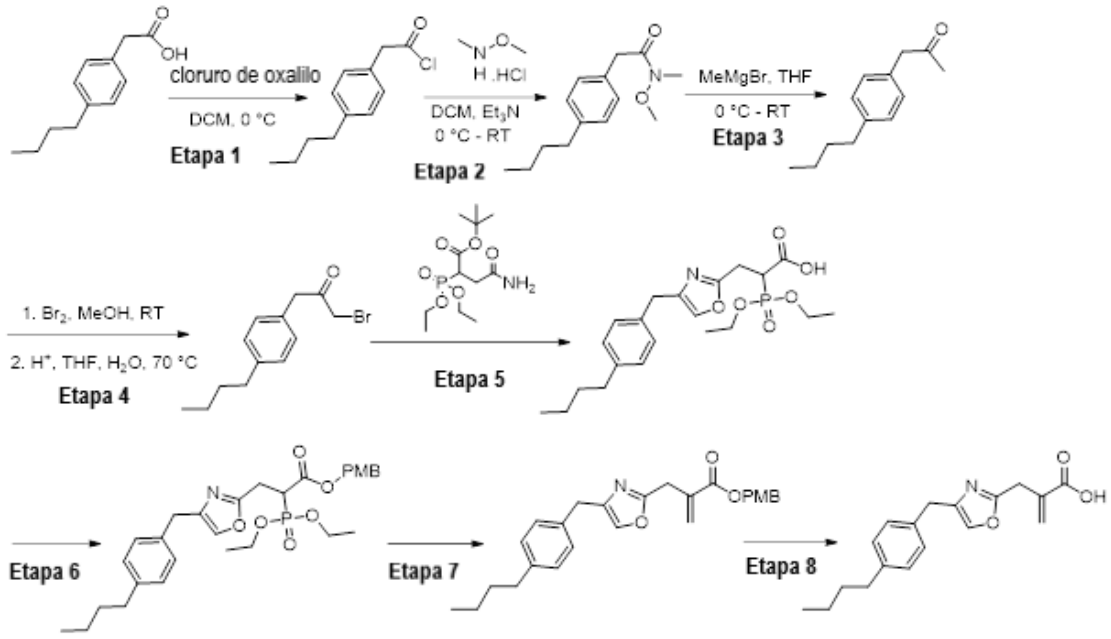
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 3-(3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *terc*-butilo (400 mg, 0,83 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25 g de sílice, EtOAc al 45 %/éter de petróleo) para obtener 2-((3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (230 mg, 0,64 mmol, 77 %) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 359,3 $(M+H)^+$, 381,2 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa 5

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (230 mg, 0,64 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10 µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente:

MeCN/(0,2 % de ácido fórmico/agua) gradiente: 55-95 % de MeCN; longitud de onda de recolectada: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 30°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (130 mg, 0,43 mmol, 67 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 303,1 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,90 (br, 1H), 7,30-7,16 (m, 4H), 6,29 (s, 1H), 5,96 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,7Hz, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,37-1,24 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 127 – Ácido 2-((4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Una mezcla de ácido 2-(4-butilfenil)acético (4,70 g, 24,5 mmol) y cloruro de oxalilo (1,55 g, 122,3 mmol) en DCM (80 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 35 °C para obtener cloruro de 2-(4-butilfenil)acetilo bruto (5,14 g, 24,4 mmol, 100 %) como un aceite amarillo pálido. El producto bruto se utilizó directamente a la siguiente etapa. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 207,4 (formación de éster metílico in situ + H)$^+$ (ES$^+$).

Etapa 2

A una solución de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,38 g, 24,4 mmol) y trietilamina (17,2 g, 171 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de 2-(4-butilfenil)acetilo, y la mezcla amarilla pálida resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (40 ml), las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40°C y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-(4-butilfenil)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (3,90 g, 16,6 mmol, 68 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 236,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

A una solución de 2-(4-butilfenil)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (3,90 g, 16,6 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se le agregó una solución de MeMgBr en éter dietílico (2 M, 20,7 ml, 41,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con MTBE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 20 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40°C.El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 1-(4-butilfenil)propan-2-ona (2,20 g, 11,6 mmol, 69 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 191,4 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 4

Una solución de 1-(4-butilfenil)propan-2-ona (2,20 g, 11,6 mmol) y bromo (5,11 g, 11,6 mmol) en MeOH (38 ml) se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con K_2CO_3 acuoso diluido (3 M, 20 ml) y luego se concentró a presión reducida a 30 °C para eliminar los volátiles. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con K_2CO_3 acuoso diluido (3 M, 2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. a 40 °C. El residuo de color naranja pálido se disolvió en una mezcla de THF (20 ml) y ácido sulfúrico acuoso diluido (1 M, 30 ml) y se agitó a 70 °C durante 3 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con con K_2CO_3 acuoso diluido (3 M, 2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice, 0-4 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 1-bromo-3-(4-butilfenil)propan-2-ona (700 mg, 2,60 mmol,

22 %). como un aceite amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,19-7,11 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,64-2,54 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 5

Preparado según el Ejemplo 109, Etapa 4 utilizando 1-bromo-3-(4-butilfenil)propan-2-ona (700 mg, 2,60 mmol). La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con HCl diluido (0,5 M, 20 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a 40°C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (120 g de sílice C18; velocidad de flujo: 40 ml/min; 30-50 % de MeCN/(10 mm de ácido fórmico/agua); longitud de onda de recolección: 214 nM). Las fracciones recolectadas se concentraron a presión reducida a 40 °C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para dar ácido 3-(4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico (270 mg, 0,64 mmol, 24 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 424,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 6

Preparado según el Ejemplo 109, Etapa 5 utilizando ácido 3-(4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico (270 mg, 0,64 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (50-90 % de MTBE/éter de petróleo) para dar 3-(4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de 4-metoxibencilo (175 mg, 0,32 mmol, 50 %) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 544,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

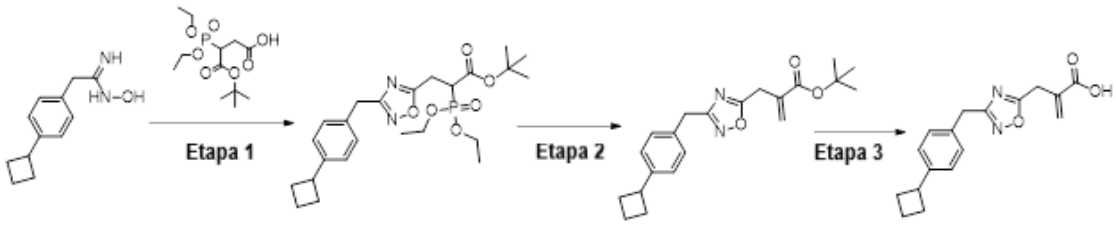
Etapa 7

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 3-(4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de 4-metoxibencilo (175 mg, 0,32 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (125 mg, 0,30 mmol, 92 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 420,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 8

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (125 mg, 0,30 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10 µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,2 % de ácido fórmico/agua) gradiente: 57-95 % de MeCN; longitud de onda de recolectada: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 35°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)metil)acrílico (50 mg, 0,17 mmol, 56 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 300,1 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,67 (br, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,15-7,06 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,35-1,22 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 128 – Ácido 2-((3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 2-(4-ciclobutilfenil)-*N*-hidroxiacetimidamida (Intermedio 153, 500 mg, 2,45 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, 20-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 3-(3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (760 mg, 1,59 mmol, 65 %) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 479,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 2

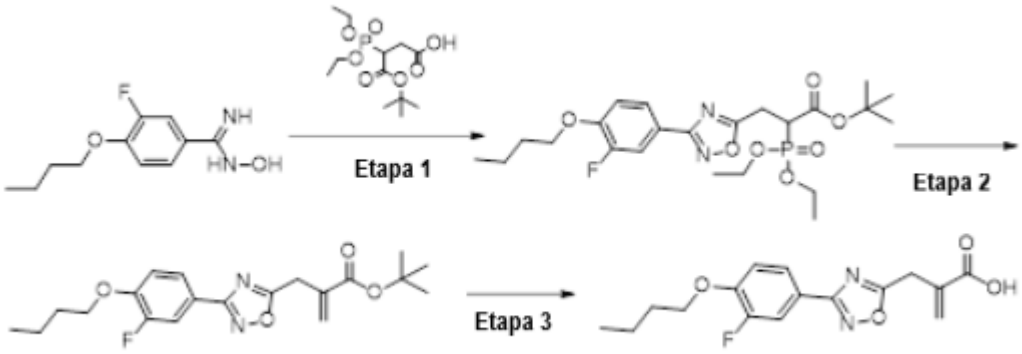
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 3-(3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *terc*-butilo (760 mg, 1,59 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-30 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (480 mg, 1,35 mmol,

85 %) como un aceite amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 355,3 $(M+H)^+$, 377,2 $(M+Na)^+$ (ES^+).

Etapa 3

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (480 mg, 1,35 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10 µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,2 % de ácido fórmico/agua) gradiente: 50-95 % de MeCN; longitud de onda de recolectada: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 40°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (307 mg, 1,03 mmol, 76 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 299,1 $(M+H)^+$, 321,1 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (br, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 6,26 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,54-3,41 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,13-1,87 (m, 3H), 1,85-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 129 – Ácido 2-((3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 4-butoxi-3-fluoro-*N*-hidroxibencimidamida (Intermedio 155, 400 mg, 1,77 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, 20-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 3-(3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (400 mg, 0,80 mmol, 45 %) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 501,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

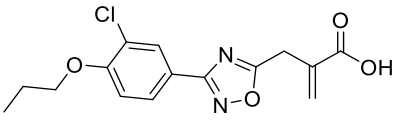
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método C a partir de 3-(3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *terc*-butilo (400 mg, 0,80 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de sílice, 0-20 % de MTBE/éter de petróleo) para obtener 2-((3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (290 mg, 0,77 mmol, 96 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 377,2 $(M+H)^+$ (ES^+).

Etapa 3

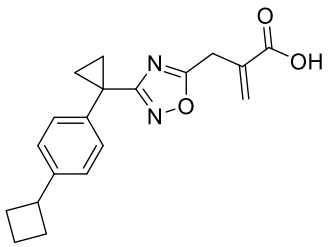
preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de *terc*-butilo (290 mg, 0,77 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters X-Bridge C18 OBD 10 µm 19 x 250 mm; velocidad de flujo: 20 ml/min; sistema solvente: MeCN/(0,2 % de ácido fórmico/agua) gradiente: 53-95 % de MeCN; longitud de onda de recolectada: 214 nM). Las fracciones se concentraron a presión reducida a 30°C para eliminar el MeCN y el residuo se liofilizó para obtener ácido 2-((3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (180 mg, 0,56 mmol, 73 %) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 321,1 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,86 (br, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 130 – Ácido 2-((3-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



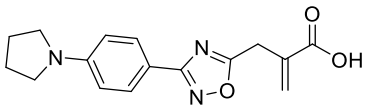
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 129 a partir de 3-cloro-*N*-hidroxi-4-propoxibencimidamida (Intermedio 157, 409 mg, 1,79 mmol). Rendimiento: 168 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 323,0/325,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,86 (br, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 131 – Ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



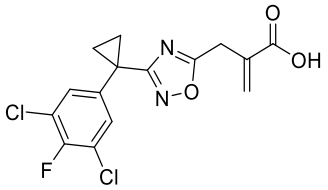
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 1-(4-ciclobutilfenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 159, 380 mg, 1,65 mmol). Rendimiento: 82 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 325,1 $(M+H)^+$, 347,0 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (br, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,56-3,43 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,14-1,89 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 132 – Ácido 2-((3-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 129 a partir de *N*-hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)bencimidamida (Intermedio 160, 328 mg, 1,44 mmol). Rendimiento: 116 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 300,0 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,86 (br, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,32-3,25 m, 4H), 2,02-1,92 (m, 4H).

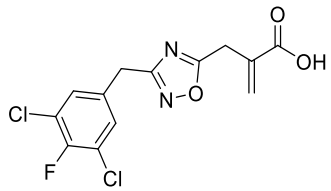
Ejemplo 133 – Ácido 2-((3-(1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 162,

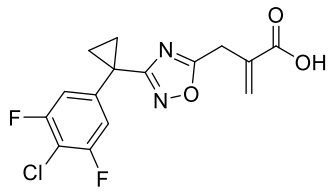
470 mg, 1,79 mmol). Rendimiento: 200 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 356,8/358,8 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,83 (br, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,52-1,42 (m, 4H).

Ejemplo 134 – Ácido 2-((3-(3,5-dicloro-4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



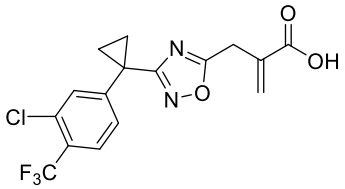
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-*N*-hidroxiacetimidamida (Intermedio 163, 465 mg, 1,96 mmol). Rendimiento: 194 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 330,9/332,8 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,83 (br, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

Ejemplo 135 – Ácido 2-((3-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



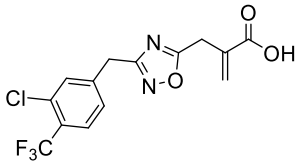
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 165, 320 mg, 1,30 mmol). Rendimiento: 114 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 340,9/342,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (br, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,49 (s, 4H).

Ejemplo 136 – Ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



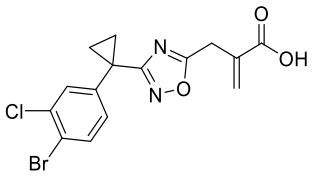
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 167, 550 mg, 2,0 mmol). Rendimiento: 82 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 372,9/374,8 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,83 (br, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,52 (s, 4H).

Ejemplo 137 – Ácido 2-((3-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-*N*-hidroxiacetimidamida (Intermedio 168, 450 mg, 1,78 mmol). Rendimiento: 178 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 346,9/348,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,81 (br, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

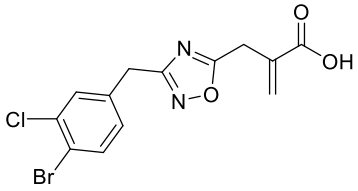
Ejemplo 138 – Ácido 2-((3-(1-(4-bromo-3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 1-(4-bromo-3-clorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 170, 500 mg, 1,93 mmol). Rendimiento: 204 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 382,8/384,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (br, 1H), 7,73

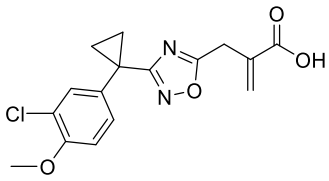
(d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,51-1,38 (m, 4H).

Ejemplo 139 – Ácido 2-((3-(4-bromo-3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



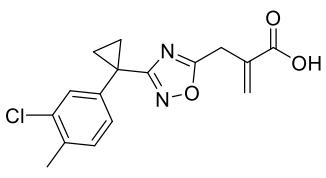
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 2-(4-bromo-3-clorofenil)-*N*-hidroxiacetimidamida (Intermedio 171, 350 mg, 1,34 mmol). Rendimiento: 78 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 357,0/358,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,83 (br, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

Ejemplo 140 – Ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



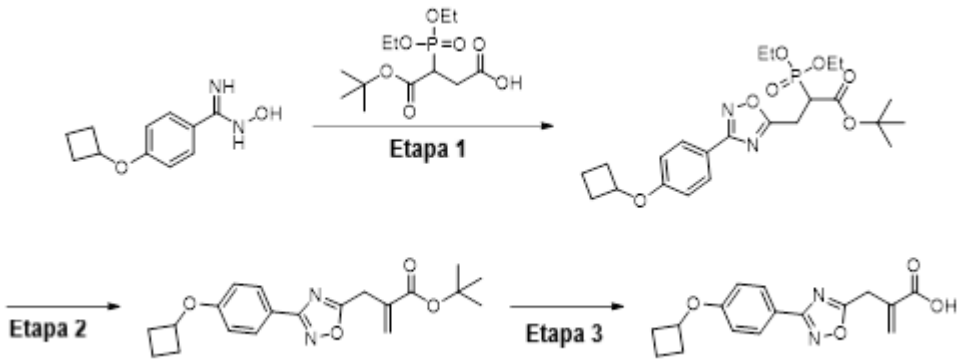
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 173, 370 mg, 1,54 mmol). Rendimiento: 90 mg. Aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 335,0/336,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (br, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,47-1,29 (m, 4H).

Ejemplo 141 – Ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-metilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 175, 550 mg, 2,45 mmol). Rendimiento: 271 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 319,0/321,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (br, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,49-1,30 (m, 4H).

Ejemplo 142 – Ácido 2-((3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Preparado según el Procedimiento general B, Método B a partir de 4-ciclobutoxi-N-hidroxibencimidamida (0,81 g, 3,5 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,04 g, 1,9 mmol, 90 % de pureza) como una goma clara e incolora. LCMS m/z 425,3 $(M-tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,07 – 6,93 (m, 2H), 4,84 – 4,67 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 4H), 3,74 – 3,54 (m, 1H), 3,51 – 3,36 (m, 1H), 3,34 – 3,31 (m, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 2H), 2,16 – 1,96 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,57 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30 – 1,19 (m, 6H).

Etapa 2

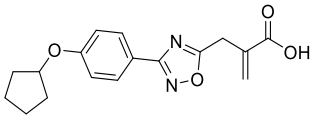
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,04 g, 1,9 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-(4-

ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil) acrilato de terc-butilo (0,59 g, 1,5 mmol, 90 % de pureza) como un aceite claro e incoloro. LCMS m/z 301,3 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,04 – 6,93 (m, 2H), 6,32 – 6,22 (m, 1H), 6,03 – 5,90 (m, 1H), 4,85 – 4,67 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).

Etapa 3

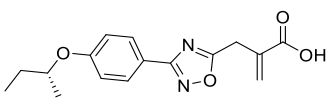
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,59 g, 1,5 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,441 g, 1,4 mmol) como un sólido blanco. LCMS m/z 301,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 7,96 – 7,77 (m, 2H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,36 – 6,25 (m, 1H), 6,04 – 5,90 (m, 1H), 4,88 – 4,65 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 1H).

Ejemplo 143 – Ácido 2-((3-(4-ciclopentiloxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 142 a partir de 4-ciclopentiloxi-N-hidroxibencimidamida (0,79 g, 2,5 mmol, 70 % de pureza). Rendimiento: 318 mg. Sólido marrón pálido. LCMS: m/z 315,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 7,95 – 7,79 (m, 2H), 7,12 – 6,97 (m, 2H), 6,38 – 6,24 (m, 1H), 6,03 – 5,92 (m, 1H), 4,99 – 4,81 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,05 – 1,82 (m, 2H), 1,81 – 1,47 (m, 6H).

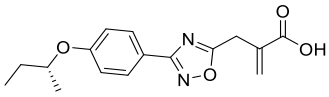
Ejemplo 144 – Ácido (R)-2-((3-(4-(sec-butoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 142 a partir de (R)-4-(sec-butoxi)-N-hidroxibencimidamida (0,63 g, 2,1 mmol, 70 % de pureza).

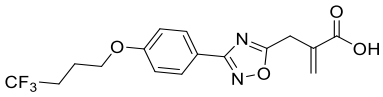
Rendimiento: 320 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 303,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,12 – 6,99 (m, 2H), 6,36 – 6,25 (m, 1H), 6,02 – 5,94 (m, 1H), 4,55 – 4,38 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,77 – 1,52 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 145 – Ácido (S)-2-((3-(4-(sec-butoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



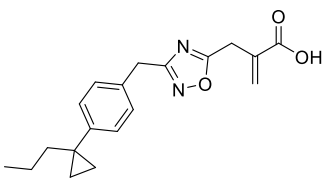
Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 142 a partir de (S)-4-(sec-butoxi)-N-hidroxibencimidamida (0,79 g, 2,7 mmol, 70 % de pureza). Rendimiento: 402 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 303,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,12 – 6,99 (m, 2H), 6,36 – 6,25 (m, 1H), 6,02 – 5,94 (m, 1H), 4,55 – 4,38 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,77 – 1,52 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 146 – Ácido 2-((3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 142 a partir de N-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)bencimidamida (0,83 g, 2,7 mmol, 85 % de pureza). Rendimiento: 364 mg. Sólido blanco. LCMS: m/z 357,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,86 (s, 1H), 7,96 – 7,81 (m, 2H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 6,38 – 6,27 (m, 1H), 6,06 – 5,91 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,48 – 2,36 (m, 2H), 2,03 – 1,90 (m, 2H).

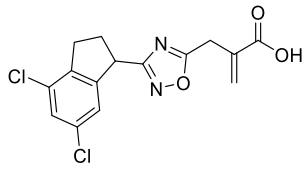
Ejemplo 147 – Ácido 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 142 a partir de N-hidroxi-2-(4-(1-propilciclopropil)fenil)acetimidamida (0,424 g, 1,82 mmol). El producto

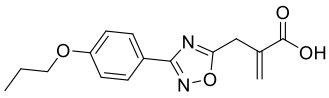
bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19 x 50 mm, 5-95 % de MeCN en agua, 0,1 % de ácido fórmico) y luego se purificó mediante SFC prep-quiral en un Waters Prep 15 con Detección UV por DAD a 210 – 400 nM, 40 °C, 120 bar. La columna era IG 10 x 250 mm, 5 um, velocidad de flujo de 15 ml/min al 30 % de MeOH (0,1 % de amoníaco), 70 % de CO2. Rendimiento: 159 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 327,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,23 – 7,13 (m, 4H), 6,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,26 – 1,13 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,73 – 0,68 (m, 2H), 0,67 – 0,61 (m, 2H) [protón intercambiable no observado].

Ejemplo 148 – Ácido 2-((3-(4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



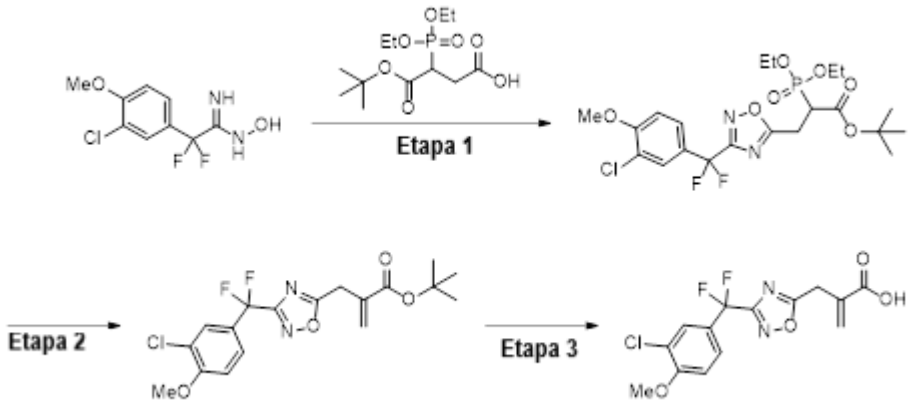
Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 142 a partir de 4,6-dicloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboximidamida (0,185 g, 0,68 mmol, 90 % de pureza). Rendimiento: 61 mg. Sólido blanco. LCMS: m/z 337,1/339,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 1H), 7,17 – 7,15 (m, 1H), 6,29 – 6,25 (m, 1H), 5,94 – 5,90 (m, 1H), 4,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,11 – 2,90 (m, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H).

Ejemplo 149 – Ácido 2-((3-(4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 142 a partir de N-hidroxi-4-propoxibencimidamida (1,05 g, 4,8 mmol, 89 % de pureza). Rendimiento: 641 mg. Sólido blanco. LCMS: m/z 289,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 7,98 – 7,81 (m, 2H), 7,15 – 6,98 (m, 2H), 6,37 – 6,26 (m, 1H), 6,05 – 5,92 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 4H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 150 – Ácido 2-((3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó HATU (2,85 g, 7,50 mmol) a una mezcla de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (1,74 g, 6,25 mmol, 90 % de pureza), ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (2,13 g, 6,87 mmol) y trietilamina (2,6 ml, 18,7 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y luego se diluyó con 1 M HCl (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (40 ml) y se agregó carbonato de cesio (4,7 g, 14 mmol). La reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a RT, se inactivó con 1 M HCl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para producir 3-(3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,63 mg, 2,1 mmol, 69 % de pureza) como una goma marrón. LCMS m/z 547,3 $(M+Na)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,27 – 1,18 (m, 6H).

Etapa 2

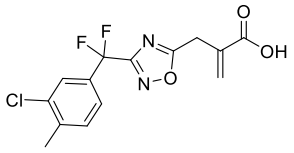
preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,63 g, 2,1 mmol, 69 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-

oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,83 g, 1,8 mmol, 87 % de pureza) como una goma clara e incolora. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,30 – 6,17 (m, 1H), 6,00 – 5,91 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Etapa 3

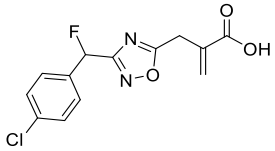
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,83 g, 1,8 mmol, 87 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,53 g, 1,5 mmol) como una goma amarilla pálida. LCMS m/z 343,3 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,33 – 6,28 (m, 1H), 6,02 – 5,95 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo 151 – Ácido 2-((3-((3-cloro-4-metilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



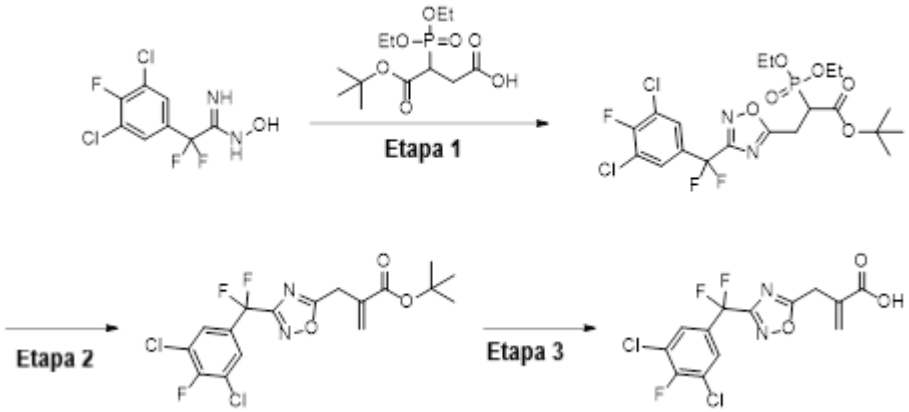
Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 148 a partir de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (3,31 g, 12,0 mmol, 85 % de pureza). Rendimiento: 350 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 327,1 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,36 – 6,25 (m, 1H), 6,06 – 5,95 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 152 – Ácido 2-((3-((4-clorofenil)fluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 125 a partir de 2-(4-clorofenil)-2-fluoro-N-hidroxiacetimidamida (0,473 g, 1,98 mmol, 85 % de pureza). Rendimiento: 122 mg. Aceite incoloro. LCMS: m/z 297,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 7,54 (s, 4H), 6,94 (d, J = 44,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,98 – 5,91 (m, 1H), 3,98 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ -174,62.

Ejemplo 153 – Ácido 2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó HATU (2,30 g, 6,04 mmol) a una mezcla de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (1,50 g, 5,49 mmol), ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (1,70 g, 5,49 mmol) y DIPEA (2,1 ml, 12 mmol) en DCM (25 ml) a RT. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se diluyó con agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac. (50 ml), 1 M HCl (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (25 ml) y se agregó carbonato de cesio (2,15 g, 6,59 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h, luego se enfrió a RT y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO3 sat. ac. (50 ml), 1 M HCl (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (2,055 g, 3,6 mmol) como un aceite de

naranja. LCMS m/z 491,0/493,0 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,12 – 4,04 (m, 4H), 3,64 (ddd, J = 23,4, 10,7, 4,6 Hz, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 17,1, 9,1, 4,6 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,28 – 1,21 (m, 6H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ -93,49 (d, J = 2,7 Hz), -112,02. ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO) δ 19,94.

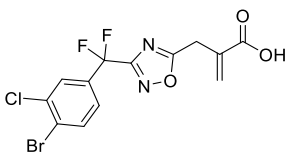
Etapa 2

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (2,055 g, 3,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,052 g, 2,4 mmol) como un aceite amarillo. ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (dd, J = 6,1, 0,8 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,26 (s, 9H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −93,91 (d, J = 2,8 Hz), −112,03.

Etapa 3

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,052 g, 2,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (690 mg, 1,9 mmol) como una goma espesa e incolora. LCMS m/z 365,1/367,1 $(M\text{-}H)^-$ (ES^-). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,91 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H).

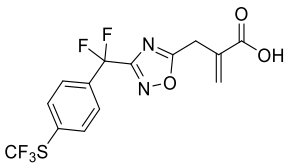
Ejemplo 154 – Ácido 2-((3-((4-bromo-3-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 151 a partir de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (1,50 g, 5,01 mmol). Rendimiento: 563 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 391,0/393,0 $(M\text{-}H)^-$ (ES^-). ^1H nMR

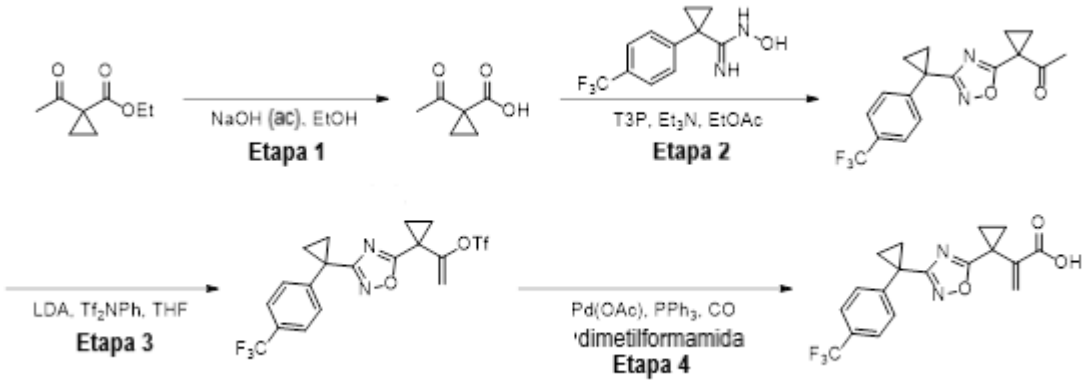
(400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −93,94.

Ejemplo 155 – Ácido 2-((3-(difluoro(4-((trifluorometil)tio)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 151 a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-((trifluorometil)tio)fenil)acetimidamida (1,68 g, 5,87 mmol). Rendimiento: 1,353 g. goma incolora. LCMS: m/z 379,2 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,90 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 6,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,02 – 5,97 (m, 1H), 4,05 (s, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −41,41, −94,32.

Ejemplo 156 – Ácido 2-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico



Etapa 1

Se agregó hidróxido de sodio (acuoso 4 M, 40 ml, 160 mmol) a una solución de 1-acetilciclopropano-1-carboxilato de etilo (5,00 g, 32 mmol) en EtOH (10 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró parcialmente y se extrajo con MTBE (3 x 25 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH~2 y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron

para producir ácido 1-acetilciclopropano-1-carboxílico (3,62 g, 28 mmol, 87 %, 99 % de pureza) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,86 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 – 1,28 (m, 4H).

Etapa 2

Se agregó por goteo T3P (50 % en peso en EtOAc, 11,8 ml, 20 mmol) a una solución de N-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida (2,00 g, 7,94 mmol), ácido 1-acetilciclopropano-1-carboxílico (1,02 g, 7,94 mmol) y trietilamina (3,3 ml, 24 mmol) en EtOAc (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a RT y se vertió en agua con hielo (50 ml), luego se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac. (2 x 25 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/hexano) para obtener 1-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)etano-1-ona (1,09 g, 2,6 mmol, 80 % de pureza) como un aceite amarillo suave. LCMS: m/z 337,1 $(M+H)^+$ (ES^+),1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,66 – 7,61 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,76 – 1,72 (m, 2H), 1,63 – 1,59 (m, 2H), 1,59 – 1,55 (m, 2H), 1,50 – 1,45 (m, 2H).

Etapa 3

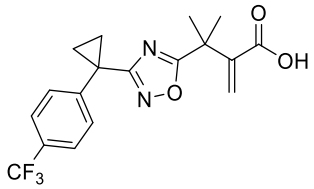
Se agregó por goteo LDA (2 M THF/heptano/etilbenceno, 1,68 ml, 3,35 mmol) a una solución de 1-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)etano-1-ona (1,08 g, 3,19 mmol) en THF (15 ml) -20 °C. La mezcla se agitó a -20 °C durante 30 min, antes de agregar por goteo una solución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,25 g, 3,51 mmol) en THF (2 ml). La reacción se calentó a -10 °C y se agitó durante 2 h. Se agregó NH_4Cl sat. ac. (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir trifluorometanosulfonato de 1-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)vinilo bruto (2,28 g) como un sólido ámbar que se usó en la siguiente etapa sin análisis/purificación.

Etapa 4

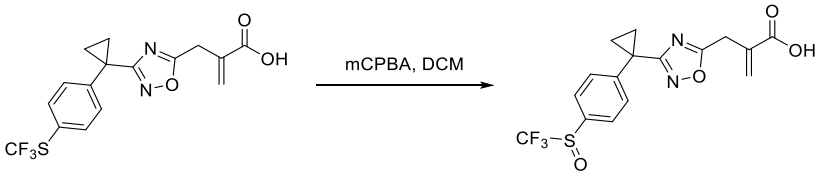
Se agregaron trifenilfosfina (168 mg, 641 µmol) y acetato de paladio (II) (72 mg, 320 µmol) a una solución de 1-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-

oxadiazol-5-il)ciclopropil)viniltrifluorometanosulfonato bruto (1,50 g) en dimetilformamida (7,5 ml). Se agregaron ácido fórmico (0,2 ml, 5,1 mmol) y trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmol). La mezcla se agitó a RT bajo una atmósfera de CO (3 bares) a RT durante 18 h. La mezcla se vertió en 10 % de K_2CO_3 ac. (30 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 15 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH~2 y se extrajo con MTBE (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico (21 mg, 59 µmol) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 365,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,76 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 4H), 1,45 – 1,36 (m, 4H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −60,95.

El siguiente compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo:

Ejemplo núm.	**Material de partida utilizado/Estructura de ejemplo/Nombre**	**Datos de LCMS/^{1}H nMR**
172	2,2-dimetil-3-oxobutanoato de etilo/N-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida  Ácido 3-metil-2-metileno-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico	LCMS m/z 367,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,70 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 8H), 1,47 – 1,42 (m, 2H)

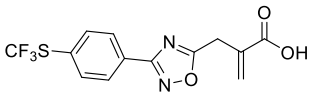
Ejemplo 157 – Ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Se agregó ácido *meta*-cloroperbenzoico (77 % en peso, 90 mg, 0,4 mmol) a una mezcla de ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-

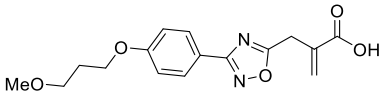
il)metil)acrílico (0,100 g, 260 µmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (15 mg, 35 µmol) como líquido incoloro. LCMS m/z 387,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 6,45 – 6,37 (m, 1H), 5,96 – 5,88 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 2H) [1 exchangeable proton not observed].

Ejemplo 158 – Ácido 2-((3-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



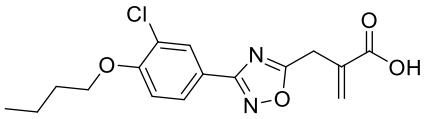
Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 121 a partir de N-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)bencimidamida (1,08 g, 4,1 mmol, 90 % de pureza). Rendimiento: 649 mg. Sólido blanco. LCMS: m/z 329,0 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 2H), 7,94 – 7,87 (m, 2H), 6,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,06 – 5,97 (m, 1H), 4,06 (s, 2H).

Ejemplo 159 – Ácido 2-((3-(4-(3-metoxipropoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



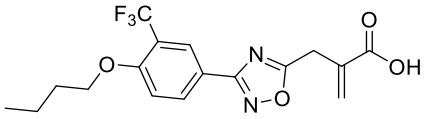
Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 142 a partir de N-hidroxi-4-(3-metoxipropoxi)bencimidamida (2,41 g, 8,06 mmol, 75 % de pureza). Rendimiento: 681 mg. Sólido blanco. LCMS: m/z 319,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 2H), 7,16 – 6,97 (m, 2H), 6,40 – 6,25 (m, 1H), 6,04 – 5,91 (m, 1H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 160 – Ácido 2-((3-(4-butoxi-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



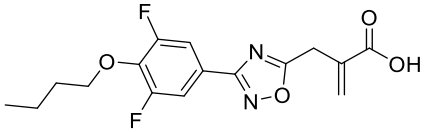
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 129 a partir de 4-butoxi-3-cloro-*N*-hidroxibencimidamida (Intermedio 216, 360 mg, 1,49 mmol). Rendimiento: 103 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 337,0/339,0 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,87 (br, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 161 – Ácido 2-((3-(4-butoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



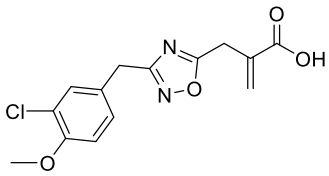
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 129 a partir de 4-butoxi-*N*-hidroxi-3-(trifluorometil)bencimidamida (Intermedio 218, 409 mg, 1,48 mmol). Rendimiento: 200 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 371,0 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,89 (br, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,7 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 162 – Ácido 2-((3-(4-butoxi-3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



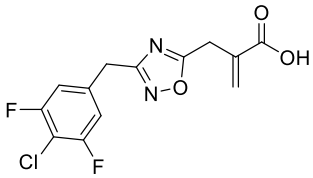
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 129 a partir de 4-butoxi-3,5-difluoro-*N*-hidroxibencimidamida (Intermedio 220, 404 mg, 1,65 mmol). Rendimiento: 211 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 339,0 (M+H)+ (ES+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,90 (br, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 163 – Ácido 2-((3-(3-cloro-4-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



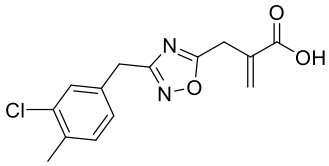
Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-*N*-hidroxiacetimidamida (Intermedio 221, 400 mg, 1,86 mmol). Rendimiento: 73 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 309,1/311,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,83 (br, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,91 (s, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Ejemplo 164 – Ácido 2-((3-(4-cloro-3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 2-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-*N*-hidroxiacetimidamida (Intermedio 222, 470 mg, 2,10 mmol). Rendimiento: 71 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 314,9/316,8 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,84 (br, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

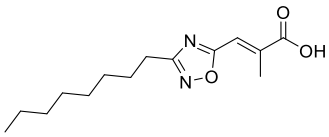
Ejemplo 165 – Ácido 2-((3-(3-cloro-4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-*N*-hidroxiacetimidamida (Intermedio 223, 450 mg, 2,21 mmol). Rendimiento: 153 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 293,0/294,9 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (br, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H),

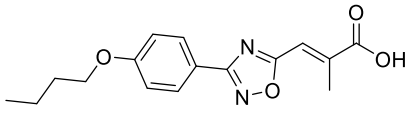
7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

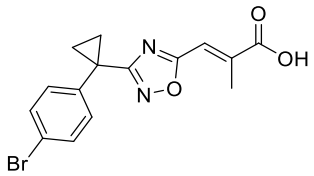
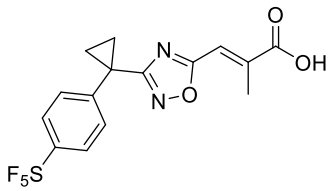
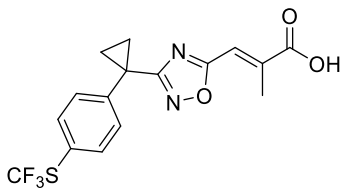
Ejemplo 166 – Ácido (E)-2-metil-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico



Dietilamina (40 µL, 400 µmol se agregó a una solución de ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (Ejemplo 1, 0,100 g, 375 µmol) en DMSO (1 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a RT, luego se diluyó con DMSO (1 ml) y se acidificó con 2-3 gotas de ácido fórmico, luego se filtró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna prep Waters X-Select CSH C18, 130 Å, 5 µm, 30 mm X 100 mm, velocidad de flujo de 40 ml min-1 eluyéndose con un gradiente de fórmico en agua-MeCN al 0,1 % durante 12,5 minutos usando detección UV en todas las longitudes de onda con PDA, así como con un detector QDA y ELS. La bomba de dilución en la columna proporciona 2 ml min-1 de MeCN durante todo el método, que se incluye en los siguientes porcentajes de MeCN. Información de gradiente: 0,0-0,5 min, 50 % de MeCN; 0,5-10,5 minutos, en escala ascendente desde 50 % de MeCN hasta 80 % de MeCN; 10,5-10,6 minutos, en rampa desde 80 % de MeCN hasta 100 % de MeCN; 10,6–12,5 minutos, mantenido al 100 % de MeCN. Las fracciones limpias se evaporaron en un Genevac para obtener ácido (E)-2-metil-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico (30 mg, 113 µmol) como un sólido blanco. LCMS: m/z 267,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,40 (s, 1H), 7,29 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,33 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,75 – 1,61 (m, 2H), 1,37 – 1,20 (m, 10H), 0,90 – 0,81 (m, 3H).

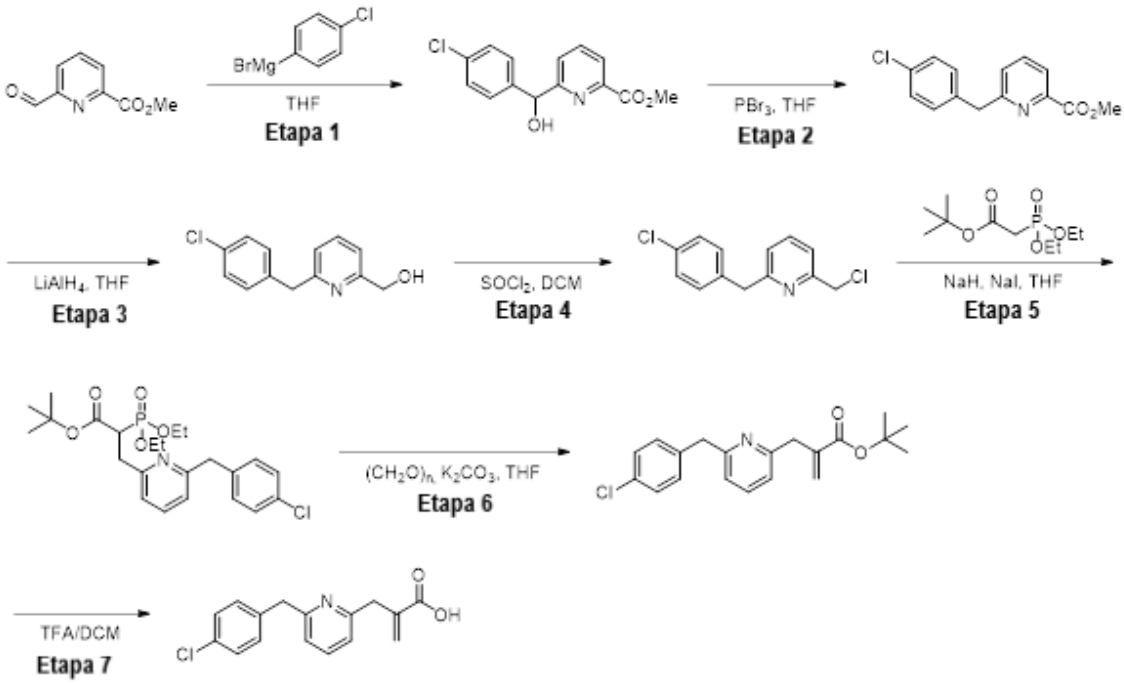
Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento análogo:

Ejemplo núm.	**Material de partida utilizado/Estructura de ejemplo/Nombre**	**Datos de LCMS/^{1}H nMR**
167	ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (Ejemplo 61)  ácido (E)-3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-	LCMS m/z 303,5 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,42 (s, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 2H), 7,37 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 4,06 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,77 – 1,69 (m,

	oxadiazol-5-il)-2-metilacrílico	2H), 1,51 – 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
168	ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (Ejemplo 50)  ácido (E)-3-(3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilacrílico	LCMS m/z 347,3/349,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,38 (s, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,25 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,60 – 1,52 (m, 2H), 1,47 – 1,40 (m, 2H)
169	ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (Ejemplo 77)  ácido (E)-2-metil-3-(3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico	LCMS m/z 395,1 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,46 (s, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 2,30 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,67 – 1,60 (m, 2H), 1,56 – 1,49 (m, 2H)
170	ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (Ejemplo 86)  ácido (E)-2-metil-3-(3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-	LCMS m/z 369,2 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,36 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,64 – 1,57 (m, 2H), 1,57 – 1,44 (m, 2H)

	1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico	

Ejemplo 171 – Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se agregó por goteo bromuro de (4-clorofenil)magnesio (1 M en MeTHF, 73 ml, 73 mmol) a una suspensión de 6-formilpicolinato de metilo (10,0 g, 60,6 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 60 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl sat. ac. (10 ml), luego se diluyó con agua (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % EtOAc/isohexano) para obtener 6-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)picolinato de metilo (6,34 g, 22 mmol) como un aceite amarillo. LCMS m/z 278,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,99 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 6,35 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 2

Se agregó tribromuro de fósforo (0,50 ml, 5,4 mmol) a una solución de 6-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)picolinato de metilo (0,50 g, 1,8 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a RT durante 20 h, luego se calentó hasta 80°C y se agitó durante 3 h, luego se enfrió hasta RT y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con agua (20 ml), luego se basificó con Na_2CO_3 sólido. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 6-(4-clorobencil)picolinato de metilo (260 mg, 0,98 mmol) como un aceite incoloro. LCMS m/z 262,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 – 7,87 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 3

Se agregó por goteo hidruro de litio y aluminio (4 M en éter dietílico, 1,2 ml, 4,8 mmol) a una solución de 6-(4-clorobencil)picolinato de metilo (1,23 g, 4,70 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. Se agregó sulfato de sodio decahidratado en pequeñas porciones hasta que cesó la efervescencia. La mezcla se agitó y la suspensión resultante se filtró, lavándose con EtOAc (50 ml). El filtrado se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener (6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metanol (1,128 g, 4,3 mmol, 90 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 234,2/236,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 5H), 7,10 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 5,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H).

Etapa 4

Se agregó cloruro de tionilo (0,80 ml, 11 mmol) a una solución de (6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metanol (1,128 g, 4,3 mmol, 90 % de pureza) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se alcalinizó con K_2CO_3 sólido. . Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/isohexano) para obtener 2-(4-clorobencil)-6-(clorometil)piridina (0,880 g, 3,4 mmol) como aceite amarillo. LCMS m/z 240,3/242,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H),

7,38 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,08 (s, 2H).

Etapa 5

Se agregó por goteo 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butilo (0,32 ml, 1,4 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (55 mg, 60 % en peso, 1,4 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se agregó una solución de 2-(4-clorobencil)-6-(clorometil)piridina (300 mg, 1,14 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 16 h. Se agregó yoduro de sodio (171 mg, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h más. La mezcla se inactivó con NH_4Cl sat. ac. (2 ml) y se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 3-(6-(4-clorobencil)piridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (366 g, 0,47 mmol, 60 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS m/z 468,3/470,3 $(M+H)^+$ (ES^+).

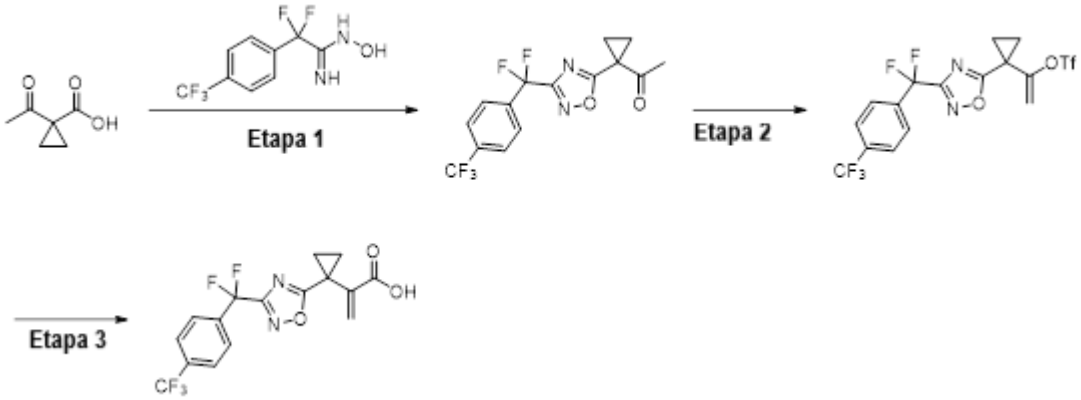
Etapa 6

preparado según el procedmiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(6-(4-clorobencil)piridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (366 mg, 0,47 mmol, 60 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (145 g, 0,37 mmol, 88 % de pureza) como un aceite incoloro. LCMS m/z 344,3/346,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,30 (s, 9H).

Etapa 7

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (145 mg, 0,37 mmol, 88 % de pureza) para producir sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrílico (139 mg, 0,34 mmol) como un aceite marrón pegajoso. LCMS m/z 288,2/290,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^1H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,05 (br. s, 2H), 8,06 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 6H), 6,25 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,87 (s, 2H).

Ejemplo 173 – Ácido 2-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico



Etapa 1

Se agregó HATU (3,29 g, 8,66 mmol) a una mezcla de 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetimidamida (2,00 g, 7,87 mmol), ácido 1-acetilciclopropano-1-carboxílico (1,01 g, 7,87 mmol) y DIPEA (3,0 ml, 17,3 mmol) en DCM (35 ml) a RT. La mezcla se agitó durante 1 h, luego se diluyó con agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat. ac. (50 ml), 1 M HCl (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (35 ml) y se agregó carbonato de cesio (3,08 g, 9,44 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 h, luego se enfrió a RT y se vertió en agua (60 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 M HCl (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/isohexano) para obtener 1-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)etano-1-ona (1,79 g, 5,1 mmol) como un aceite naranja. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,71 (m, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −61,61, −94,17.

Etapa 2

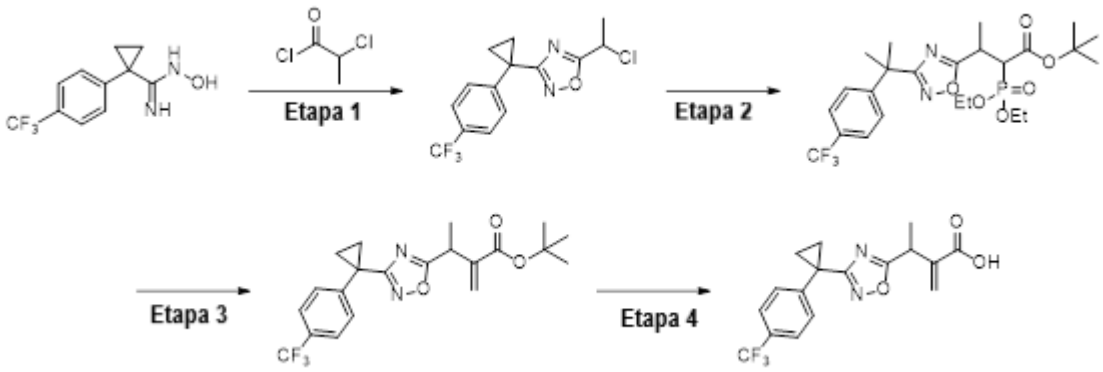
Se agregó por goteo LDA (2 M THF/heptano/etilbenceno, 1,5 ml, 3,0 mmol) a una solución de 1-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)etan-1-ona (0,984 g, 2,84 mmol) en THF (11 ml) a -20 °C. La mezcla se

agitó a -20 °C durante 30 min, antes de agregar en porciones N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,12 g, 3,13 mmol). La reacción se calentó a -10 °C y se agitó durante 2 h. Se agregó NH_4Cl sat. ac. (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de DCM/isohexano) para obtener trifluorometanosulfonato de 1-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)vinilo (0,183 g, 0,31 mmol, 80 % de pureza) como un aceite amarillo suave. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,98 – 7,94 (m, 2H), 7,91 – 7,87 (m, 2H), 5,82 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,84 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,75 (m, 2H).

Etapa 4

Se agregaron trifenilfosfina (20 mg, 80 µmol) y acetato de paladio (II) (9 mg, 40 µmol) a una solución de trifluorometanosulfonato de 1-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)vinilo (0,183 g, 0,31 mmol, 80 % de pureza) en dimetilformamida (2 ml). Se agregaron ácido fórmico (23 µL, 610 µmol) y trietilamina (107 µL, 765 µmol). La mezcla se agitó a RT bajo una atmósfera de CO (2 bares) a RT durante 18 h. La mezcla se vertió en 10 % de K_2CO_3 ac. (30 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 15 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH~2 y se extrajo con MTBE (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico (36 mg, 95 µmol) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 373,1 $(M-H)^-$ (ES^-). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,87 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO) δ −61,61, −94,33.

Ejemplo 174 – Ácido 2-metileno-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico



Etapa 1

Se agregó por goteo cloruro de 2-cloropropanoilo (1,75 ml, 18,0 mmol) a una solución de N-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida (4,00 g, 16,4 mmol) y trietilamina (2,6 ml, 18,8 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta RT y se agitó durante 2 h. Se agregó agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se pasó a través de un separador de fases y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (80 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h, luego se enfrió a RT y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 5-(1-cloroetil)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol (3,76 g, 12 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,60 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,61 – 1,54 (m, 2H), 1,54 – 1,47 (m, 2H).

Etapa 2

Se agregó yoduro de sodio (1,04 g, 6,95 mmol) a una solución de 5-(1-cloroetil)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol (2,00 g, 6,31 mmol) en THF (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a RT durante 1 h. Por separado, se agregó hidruro de sodio (60 % en peso, 8,2 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butilo (1,9 ml, 8,2 mmol) en THF (13 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La solución resultante se agregó por goteo a la mezcla inicial. La mezcla se calentó después a 60 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a RT y se vertió en agua (40 ml), luego se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-

100 % de MTBE/isohexano) para producir 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoato de terc-butilo (1,76 g, 3,2 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: m/z 533,3 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 4,12 – 3,93 (m, 4H), 3,71 – 3,57 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 1,52 – 1,37 (m, 11H), 1,29 – 1,16 (m, 11H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -60,99, -61,00. ^{31}P nMR (162 MHz, DMSO-d6) δ 19,62, 19,34.

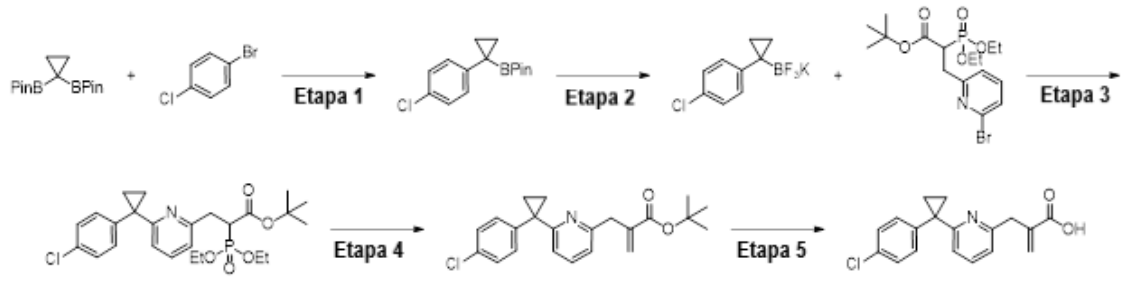
Etapa 3

Se agregó formaldehído acuoso (37 % en peso, 0,68 ml, 9,2 mmol) a una suspensión de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoato de terc-butilo (1,00 g, 1,88 mmol) y carbonato de potasio (566 mg, 4,09 mmol) en dimetilformamida (0,7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se vertió en agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoato de terc-butilo (579 g, 1,4 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: m/z 353,4 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,52 – 1,48 (m, 2H), 1,48 – 1,42 (m, 5H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 4

preparado según el procedmiento general A, Etapa 3 a partir de 2-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoato de terc-butilo (579 mg, 1,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de MTBE/isohexano) para obtener ácido 2-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico (331 g, 0,93 mmol) como una goma incolora. LCMS m/z 353,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,54 – 1,49 (m, 2H), 1,48 – 1,42 (m, 5H). ^{19}F nMR (376 MHz, DMSO-d6) δ −60,96.

Ejemplo 175 – Ácido 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrílico



Etapa 1

Se cargó un matraz con 2,2'-(ciclopropano-1,1-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (0,925 g, 3,15 mmol), cataCXium A Pd G3 (115 mg, 0,16 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (1,20 g, 6,29 mmol), Cs_2CO_3 (3,08 g, 9,44 mmol), 1,4-dioxano (75 ml) y agua (7,5 ml). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se calentó a 100 °C durante 24 h y luego se enfrió a RT. Se agregó salmuera (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-5 % de MTBE/isohexano) para obtener 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,469 g, 1,6 mmol) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,35 – 7,14 (m, 4H), 1,16 (s, 12H), 1,07 – 0,95 (m, 2H), 0,92 – 0,79 (m, 2H).

Etapa 2

Una mezcla de 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,495 g, 1,78 mmol) y fluoruro de hidrógeno y potasio (833 mg, 10,7 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró. El residuo se trituró con 50 % de MTBE/isohexano (20 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, aclarándose con 50 % MTBE/isohexano (2 x 20 ml). El sólido se disolvió en acetonitrilo caliente (30 ml) y se filtró, lavándose con MeCN (2 x 20 ml). El filtrado se concentró para producir (1-(4-clorofenil)ciclopropil)trifluoroborato de potasio (0,355 g, 1,1 mmol, 80 % de pureza) como un sólido de color rosa pálido. ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 0,57 – 0,40 (m, 2H), 0,20 – 0,08 (m, 2H).

Etapa 3

Se cargó un matraz con (1-(4-clorofenil)ciclopropil)trifluoroborato de potasio (0,355 g, 1,1 mmol, 80 % de pureza), cataCXium A Pd G3 (37 mg, 0,05 mmol), 3-(6-bromopiridina-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (958 mg, 2,04 mmol, 90 % de pureza), Cs_2CO_3 (998 mg, 3,06 mmol), tolueno (15,0 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla resultante se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se calentó a 95 °C durante 24 h y luego se enfrió a RT. Se agregó salmuera (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de MTBE/isohexano) para obtener 3-(6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,090 g, 0,13 mmol, 70 % de pureza) como una goma marrón pálida. LCMS m/z 494,1/496,1 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,17 – 3,99 (m, 4H), 3,69 – 3,52 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,28 – 1,23 (m, 6H), 1,23 – 1,20 (m, 2H).

Etapa 4

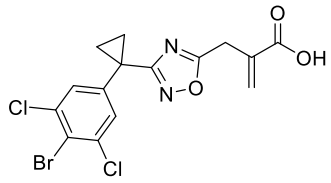
Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 2, Método B a partir de 3-(6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,090 g, 0,13 mmol, 70 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-90 % (0,1 % de ácido fórmico en MeCN)/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para obtener terc-butil 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrilato (0,039 g, 84 µmol, 80 % de pureza) como una goma de color marrón pálido. LCMS m/z 370,4/372,4 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,10 – 6,04 (m, 1H), 5,58 – 5,52 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 1,53 – 1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,21 – 1,15 (m, 2H).

Etapa 5

Preparado según el Procedimiento general A, Etapa 3 a partir de 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,039 g, 84 µmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en RP Flash C18 (5-75 % de MeCN/(0,1 % de ácido fórmico en agua)) para obtener ácido 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrílico (0,021 g, 57 µmol, 88 % de pureza) como un sólido marrón. LCMS m/z 314,2/316,2 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6)

δ 12,48 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 4H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,14 – 6,10 (m, 1H), 5,61 – 5,46 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,21 – 1,16 (m, 2H).

Ejemplo 176 – Ácido 2-((3-(1-(4-bromo-3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Preparado por un procedimiento análogo al del Ejemplo 128 a partir de 1-(4-bromo-3,5-diclorofenil)-*N*-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 225, 800 mg, 2,48 mmol). Rendimiento: 57 mg. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 416,8/418,8/420,7 $(M+H)^+$ (ES^+). ^{1}H nMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 12,80 (br, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,54-1,43 (m, 4H).

Ejemplo biológico 1 – IL-1β AlphaLISA de THP-1

Medición de los efectos inhibidores sobre la producción de citocinas IL-1β de THP-1

Los perfiles de inhibición de citocinas de los compuestos de la Fórmula (I) se determinaron en un ensayo de células de THP-1 diferenciados. Todos los ensayos se realizaron en un medio de crecimiento RPMI-1640 (Gibco), complementado con 10 % de suero bovino fetal (FBS; Gibco), 1 % de penicilina-estreptomicina y 1 % de piruvato de sodio a menos que se especifique lo contrario. El ensayo de inhibición de las citocinas IL-1β se realizó en un trasfondo de células de THP-1 diferenciadas como se describe a continuación. Todos los reactivos descritos eran de Sigma-Aldrich a menos que se especifique lo contrario. Los compuestos se prepararon como reservas de 10 mm de DMSO.

Procedimiento del ensayo

Las células THP-1 se expandieron como una suspensión hasta 80 % de confluencia en un medio de crecimiento apropiado. Las células se recolectaron, se suspendieron y se trataron con una concentración apropiada de 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) durante un período 72hr (37°C/5 % de CO_2).

Después de 72 horas de incubación de células THP-1, se retiró el medio celular y se reemplazó con un medio de crecimiento fresco que contenía 1 % de FBS. Se prepararon concentraciones de trabajo de los compuestos por separado en un medio de crecimiento tratado con 10 % de FBS y se preincubaron con las células durante 30 minutos (37°C/5 % de CO_2). Después de la preincubación de 30 minutos del compuesto, las THP-1s se trataron con una concentración apropiada de LPS y posteriormente las células se incubaron durante un periodo de 24 horas (37°C/5 % de CO_2). Luego, se dispensó una concentración final adecuada de nigericina en las placas de THP-1 y se incubó durante 1 hora (37°C/5 % de CO_2) antes de que se recolecten y se recojan los sobrenadantes de THP-1 en placas de sujeción de 96 cavidades de polipropileno por separado.

Los reactivos de un kit comercial de IL-1β e IL-6 (Perkin Elmer) se prepararon y procesaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente, se midió la detección de señal de fluorescencia en un lector de microplacas (lector EnVision® Multilabel, Perkin Elmer).

Se calculó el porcentaje de inhibición por citocina al normalizar los datos de la muestra a los controles alto y bajo usados dentro de cada placa (+/- LPS respectivamente). A continuación, el porcentaje de inhibición se representó frente a la concentración del compuesto y se determinó el 50 % de concentración inhibitoria (IC_{50}) a partir de la curva de concentración-respuesta resultante.

Se evaluaron los compuestos de la Fórmula (I) y los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación. Itaconato de 4-octilo y ácido 2-(2-clorobencil)acrílico (Cocco *et al.*, 2017) se incluyeron como compuestos de comparación.

Tabla 2: Valores de IC_{50} de células THP-1 IL-1β e IL-6 (µM)

Compuesto	**IL-1β** (IC_{50})	**IL-6 (IC_{50})**
4-octil itaconato	37,8	19,1
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT§
Ejemplo 1	4,9	3,7
	4,7*	4,0*
Ejemplo 2	36,8	NT
Ejemplo 3	14,6	4,4
Ejemplo 4	49,3	NT

Compuesto	**IL-1β** (IC_{50})	**IL-6 (IC_{50})**
4-octil itaconato	37,8	19,1
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT[§]
Ejemplo 5	45,3	NT
Ejemplo 6	24,7	26,0
Ejemplo 7	>100	NT
Ejemplo 8	16,8	14,0
Ejemplo 9	54,7	NT
Ejemplo 10	10,0	26,2
Ejemplo 11	8,2	NT
Ejemplo 12	>100	NT
Ejemplo 13	>100	NT
Ejemplo 14	>100	NT
Ejemplo 15	23,8	NT
Ejemplo 16	45,6	NT
Ejemplo 17	19,3	5,3
Ejemplo 18	15,3	NT
Ejemplo 19	77	3,3
Ejemplo 20	14,7	2,7
Ejemplo 21	>100	NT
Ejemplo 22	10,9	NT
	8,7*	43,5*
Ejemplo 23	4,6	NT
Ejemplo 24	>100	NT
Ejemplo 25	64,1	NT
Ejemplo 26	36,3	22,6
Ejemplo 27	29,6	NT
Ejemplo 28	7,7	NT
Ejemplo 29	22,8	NT
Ejemplo 30	53,3	>100
Ejemplo 31	>100	NT
Ejemplo 32	>100	>100
Ejemplo 33	83,5	NT

Compuesto	**IL-1β** (IC_{50})	**IL-6 (IC_{50})**
4-octil itaconato	37,8	19,1
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT[§]
Ejemplo 34	9,5	NT
Ejemplo 35	>100	34,6
Ejemplo 36	37,5	NT
Ejemplo 37	14,6	NT
Ejemplo 38	7,8	NT
Ejemplo 39	8,5	NT
Ejemplo 40	27,0	18,1
Ejemplo 41	45,4	22,5
Ejemplo 42	27,0	NT
Ejemplo 43	36,9	23,1
Ejemplo 44	>100	29,9
Ejemplo 45	38,8	NT
Ejemplo 46	41,9	NT
Ejemplo 47	>100	NT
Ejemplo 48	40,2	38,5
Ejemplo 49	12,4	NT
Ejemplo 50	4,5	20,3
Ejemplo 51	53,4	5,3
Ejemplo 52	19,4	25,5
Ejemplo 53	1,8	2,6
Ejemplo 54	>100	19,1
Ejemplo 55	14,9	4,2
Ejemplo 56	3,4	3,3
Ejemplo 57	>100	24,1
Ejemplo 58	36,9	16,0
Ejemplo 59	6,9	7,2
Ejemplo 60	11,2	6,0
Ejemplo 61	13,9	3,1
Ejemplo 62	17,9	21,5
Ejemplo 63	>100	NT

Compuesto	**IL-1β** (IC_{50})	**IL-6 (IC_{50})**
4-octil itaconato	37,8	19,1
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT[§]
Ejemplo 64	>100	NT
Ejemplo 65	>100	NT
Ejemplo 66	>100	NT
Ejemplo 67	69,4	4,1
Ejemplo 68	19,5	5,7
Ejemplo 69	48,6	10,1
Ejemplo 70	25,3	9,4
Ejemplo 71	54,9	8,3
Ejemplo 72	7,0	4,4
Ejemplo 73	>100	10,4
Ejemplo 74	6,4	9,0
Ejemplo 75	13,7	3,1
Ejemplo 76	28,2	5,1
Ejemplo 77	7,6	14,6
Ejemplo 78	24,3	>100
Ejemplo 79	6,7	2,2
Ejemplo 80	37,2	9,6
Ejemplo 81	22	12,8
Ejemplo 82	14,5	20,7
Ejemplo 83	3,1	3,4
Ejemplo 84	39,0	23,1
Ejemplo 85	13,6	18,5
Ejemplo 86	8,4	9,4
Ejemplo 87	>100	31,7
Ejemplo 88	3,1	2,8
Ejemplo 89	12,2	33,4
Ejemplo 90	3,4	15,7
Ejemplo 91	3,8	2,4
Ejemplo 92	6,7	19,9
Ejemplo 93	16,1	8,7

Compuesto	**IL-1β** (IC_{50})	**IL-6 (IC_{50})**
4-octil itaconato	37,8	19,1
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT[§]
Ejemplo 94	20,5	NT
Ejemplo 95	>31,6	NT
Ejemplo 96	>31,6	NT
Ejemplo 97	22,1	NT
Ejemplo 98	37,2	NT
Ejemplo 99	52,3	NT
Ejemplo 100	25,8	NT
Ejemplo 101	52,4	4,6
Ejemplo 102	7,4	5,2
Ejemplo 103	14,4	19,7
Ejemplo 104	11,6	2,1
Ejemplo 105	4,2	2,0
Ejemplo 106	67,8	39,3
Ejemplo 107	9,5	8,4
Ejemplo 108	18,4	8,3
Ejemplo 109	>31,6	10,6
Ejemplo 110	>31,6	9,8
Ejemplo 111	31,4	NT
Ejemplo 112	14,2	4,4
Ejemplo 113	20,1	NT
Ejemplo 114	55,2	NT
Ejemplo 115	7,9	NT
Ejemplo 116	27,9	NT
Ejemplo 117	3,4	NT
Ejemplo 118	59,6	NT
Ejemplo 119	59,6	NT
Ejemplo 120	3,6	NT
Ejemplo 121	61,8	NT
Ejemplo 122	75,5	NT
Ejemplo 123	>100	NT

Compuesto	**IL-1β** (IC_{50})	**IL-6 (IC_{50})**
4-octil itaconato	37,8	19,1
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT[§]
Ejemplo 124	16,6	NT
Ejemplo 125	>100	NT
Ejemplo 126	32,1	NT
Ejemplo 127	14,6	NT
Ejemplo 128	26,3	NT
Ejemplo 129	20,6	NT
Ejemplo 130	>100	NT
Ejemplo 131	7,9	NT
Ejemplo 132	29,9	NT
Ejemplo 133	1,6	NT
Ejemplo 134	15,8	NT
Ejemplo 135	13,2	17,9
Ejemplo 136	2,9	3,9
Ejemplo 137	60,5	NT
Ejemplo 138	3,0	NT
Ejemplo 139	41,1	NT
Ejemplo 140	29,5	>100
Ejemplo 141	>56,2	32,4
Ejemplo 142	>100	NT
Ejemplo 143	22,1	NT
Ejemplo 144	>100	NT
Ejemplo 145	35,6	NT
Ejemplo 146	>31,6	NT
Ejemplo 147	29,9	NT
Ejemplo 148	42,6	NT
Ejemplo 149	50,0	NT
Ejemplo 150	52,7	NT
Ejemplo 151	22,7	NT
Ejemplo 152	36,4	NT
Ejemplo 153	17,3	NT

Compuesto	**IL-1β** (IC_{50})	**IL-6 (IC_{50})**
4-octil itaconato	37,8	19,1
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT[§]
Ejemplo 154	9,5	NT
Ejemplo 155	9,1	13,1
Ejemplo 156	5,3	55,9
Ejemplo 157	>100	NT
Ejemplo 158	>31,6	NT
Ejemplo 159	>100	NT
Ejemplo 160	>10	NT
Ejemplo 161	>10	NT
Ejemplo 162	>46,4	6,4
Ejemplo 163	>100	NT
Ejemplo 164	>100	NT
Ejemplo 165	>100	NT
Ejemplo 166	>31,6	31,5
Ejemplo 167	>100	NT
Ejemplo 168	33,6	51,2
Ejemplo 169	>31,6	20,2
Ejemplo 170	>31,6	21,0
Ejemplo 171	>100	>100
Ejemplo 172	5,1	67,5
Ejemplo 173	7,6	>100
Ejemplo 174	4,2	>100
Ejemplo 175	62,2	40,6
Ejemplo 176	3,2	7,6

NT[§] = no probado; *datos de experimentos repetidos.

Estos resultados revelan que se espera que ciertos compuestos de la presente invención tengan actividad antiinflamatoria como lo muestran sus valores IC_{50} para la inhibición de liberación de IL-1β en este ensayo. Ciertos ejemplos exhiben propiedades de reducción de IL-1β mejoradas o similares (valores IC_{50}) en comparación con el itaconato de 4-octilo. Ciertos ejemplos exhiben propiedades de

reducción de IL-1β mejoradas o similares (valores IC_{50}) en comparación con el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico. Ciertos ejemplos (tales como los Ejemplos 7, 12, 13, 14, 21, 24, 30, 31, 32, 35, 44, 47, 54, 57, 63, 64, 65, 66, 73 y 87, entre otros en la Tabla 2) no fueron efectivos cuando se probaron en el ensayo de IL-1β. Ciertos compuestos probados en el ensayo de IL-6 mostraron propiedades de reducción de IL-6 mejoradas, en términos de valores IC_{50}, en comparación con el itaconato de 4-octilo.

Los compuestos de la Fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *exo* son generalmente más potentes en este ensayo que los compuestos equivalentes de la Fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *endo*, véase la Tabla 3.

Tabla 3: Comparación directa de compuestos de doble enlace carbono-carbono *exo* frente a *endo* de la Fórmula (I)

Compuesto (*exo*)	**IL-1β (IC_{50})**	**Compuesto (*endo*)**	**IL-1β (IC_{50})**
Ejemplo 1	4,9 4,7*	Ejemplo 166	>31,6
Ejemplo 50	4,5	Ejemplo 168	33,6
Ejemplo 61	13,9	Ejemplo 167	>100
Ejemplo 77	7,6	Ejemplo 169	>31,6
Ejemplo 86	8,4	Ejemplo 170	>31,6

*Datos de experimentos repetidos

Ejemplo biológico 2: Ensayo de activación de NRF2 +/- GSH

Medición de los efectos de activación de compuestos sobre el factor de transcripción antiinflamatorio NRF2 en el kit de translocación PathHunter NRF2 de DiscoverX

La potencia y eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) contra la diana de interés para activar NRF2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2) se determinaron mediante el uso del kit de translocación PathHunter NRF2 (DiscoverX). El ensayo de translocación de NRF2 se realizó mediante el uso de una línea celular recombinante diseñada por ingeniería genética, al utilizar la complementación de fragmentos de enzima para determinar la activación del complejo proteico Keap1-NRF2 y la posterior translocación de NRF2 al núcleo. La actividad enzimática se cuantificó mediante el uso de un sustrato quimioluminiscente consumido después de la

formación de una enzima funcional tras la translocación de NRF2 marcada con PK en el núcleo.

El ensayo se realizó en condiciones de +/– GSH (glutatión) para determinar la sensibilidad de las capacidades de activación de NRF2 de los compuestos a la atenuación por GSH.

Además, se usó una concentración definida de DMF como control "alto" para normalizar las respuestas de activación del compuesto de prueba.

Procedimiento del ensayo

Las células U2OS PathHunter eXpress se descongelaron antes de colocarlas en placas. Después de la colocación en placas, se incubaron células U2OS durante 24 horas (37°C/5 % de CO_2) en un medio de células proporcionado por el kit comercial.

Después de 24 horas de incubación de U2OS, las células se trataron directamente con una concentración final apropiada de compuesto, para condiciones de -GSH o, para condiciones de +GSH, se preparó una placa intermedia que contenía concentraciones de trabajo 6x de reservas de compuestos en una concentración de trabajo de 6 mm de solución de GSH (solubilizado en PBS estéril). Después de una preincubación de 30 minutos del compuesto -GSH (37°C/5 % de CO_2) para el tratamiento de +GSH, las células U2OS colocadas en placas se incubaron con una concentración final apropiada de compuesto y GSH.

Después del tratamiento del compuesto (+/- GSH), las placas de U2OS se incubaron durante 6 horas más (37°C/5 % de CO_2) antes de preparar el reactivo de detección del kit comercial PathHunter NRF2 y agregarlo a las placas de prueba de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente, la detección de la señal de luminiscencia se midió en un lector de microplacas (PHERAstar®, BMG Labtech).

Se calculó el porcentaje de activación al normalizar los datos de la muestra a los controles alto y bajo usados dentro de cada placa (+/- DMF). A continuación, el porcentaje de activación/respuesta se representó frente a la concentración del compuesto y se determinó el 50 % de concentración de activación (EC_{50}) a partir de la curva de concentración-respuesta representada.

Se evaluaron varios compuestos de la Fórmula (I) y los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación. Se incluyó 4-octil itaconato como compuesto de comparación. DMF se muestra como el control alto y bajo como se mencionó anteriormente.

Tabla 4: Activación de NRF2

	–GSH			+GSH	
Compuesto	**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**		**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**
dimetilfumarato	6,1	100		>100	20
4-octil itaconato	22,1	165		28,9	148
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2		>100	9
Ejemplo 1	4,5	243		5,7	187
Ejemplo 2	19,1	176		26,8	169
Ejemplo 3	3,7	218		6,9	199
Ejemplo 4	40,5	47		>100	23
Ejemplo 5	42,4	74		50,4	63
Ejemplo 6	22,9	190		29,1	170
Ejemplo 7	39,7	113		44,5	89
Ejemplo 8	20,9	175		28,1	167
Ejemplo 9	42,7	51		69,9	44
Ejemplo 10	36,8	67		45,2	53
Ejemplo 11	11,4	185		13,1	149
Ejemplo 12	53,1	85		61,9	73
Ejemplo 13	43,1	54		48,6	51
Ejemplo 14	21,8	78		52,2	46
Ejemplo 15	57,1	41		>100	33
Ejemplo 16	19,4	180		23,6	149
Ejemplo 17	5,1	179		8,7	140
Ejemplo 18	3,5	207		3,8	159
Ejemplo 19	2,5	206		7,4	140
Ejemplo 20	2,9	206		3,0	146
Ejemplo 21	31,7	125		44,0	81
Ejemplo 22	48,7	69		60,2	62
Ejemplo 23	1,6	209		2,2	162
Ejemplo 24	42,4	57		>100	17
Ejemplo 25	>100	32		>100	31
Ejemplo 26	27,3	205		35,6	137

	–GSH			+GSH	
Compuesto	**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**		**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**
dimetilfumarato	6,1	100		>100	20
4-octil itaconato	22,1	165		28,9	148
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2		>100	9
Ejemplo 28	3,0	264		4,0	201
Ejemplo 29	7,6	179		11,2	183
Ejemplo 30	>100	36		>100	12
Ejemplo 31	35,0	178		40,9	127
Ejemplo 32	50,1	46		>100	35
Ejemplo 33	18,3	150		23,3	160
Ejemplo 34	3,7	222		4,7	167
Ejemplo 35	43,6	91		48,9	55
Ejemplo 36	10,1	216		14,2	181
Ejemplo 37	8,4	162		9,5	139
Ejemplo 39	5,1	234		7,6	172
Ejemplo 40	25,3	168		27,5	81
Ejemplo 41	31,7	135		39,7	103
Ejemplo 42	>100	63		>100	8
Ejemplo 43	30,4	166		27,4	81
Ejemplo 44	28,7	65		>100	23
Ejemplo 45	>100	55		>100	9
Ejemplo 46	31,1	106		36,2	51
Ejemplo 47	41,4	131		47,1	86
Ejemplo 48	31,0	120		50,3	61
Ejemplo 49	49,2	109		57,5	56
Ejemplo 50	35,9	150		39,2	88
Ejemplo 51	4,6	269		6,7	181
Ejemplo 52	15,2	78		>100	40
Ejemplo 53	1,8	178		1,8	71
Ejemplo 54	44,6	115		42,4	50
Ejemplo 55	13,3	276		17,8	163
Ejemplo 56	2,8	175		3,1	110

	–GSH			+GSH	
Compuesto	**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**		**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**
dimetilfumarato	6,1	100		>100	20
4-octil itaconato	22,1	165		28,9	148
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2		>100	9
Ejemplo 57	41,1	102		49,9	56
Ejemplo 58	26,4	149		30,6	105
Ejemplo 59	3,9	213		5,4	136
Ejemplo 60	8,4	195		9,0	110
Ejemplo 61	3,2	198		4,9	124
Ejemplo 62	20,0	229		27,4	149
Ejemplo 63	25,8	114		58,0	49
Ejemplo 64	>100	86		>100	17
Ejemplo 65	>100	50		>100	17
Ejemplo 66	>100	23		>100	14
Ejemplo 70	13,4	188		15,6	147
Ejemplo 71	28,8	178		37,1	146
Ejemplo 72	14,6	189		19,5	151
Ejemplo 74	24,4	174		44,4	65
Ejemplo 75	4,8	263		7,1	188
Ejemplo 77	48,1	210		52,7	69
Ejemplo 79	1,8	271		2,1	181
Ejemplo 83	3,0	185		3,8	161
Ejemplo 85	21,6	282		34,7	208
Ejemplo 86	18,0	320		35,0	221
Ejemplo 87	41,4	95		48,6	70
Ejemplo 88	2,8	237		3,0	205
Ejemplo 89	30,7	99		42,2	63
Ejemplo 90	45,3	172		44,0	130
Ejemplo 91	3,2	231		3,4	190
Ejemplo 93	12,6	224		14,3	190
Ejemplo 94	7,9	208		13,8	183
Ejemplo 95	2,8	217		3,9	183

	–GSH			+GSH	
Compuesto	**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**		**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**
dimetilfumarato	6,1	100		>100	20
4-octil itaconato	22,1	165		28,9	148
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2		>100	9
Ejemplo 96	11,7	170		12,4	115
Ejemplo 102	7,2	342		9,5	230
Ejemplo 103	40,5	306		42,7	190
Ejemplo 104	7,5	293		8,2	216
Ejemplo 105	5,3	257		5,3	166
Ejemplo 106	18,6	143		24,6	101
Ejemplo 108	19,7	299		29,0	213
Ejemplo 110	38,9	153		48,8	132
Ejemplo 112	7,3	284		10,7	283
Ejemplo 123	6,6	111		62,4	42
Ejemplo 125	>100	37		>100	26
Ejemplo 130	36,5	177		37,4	129
Ejemplo 133	3,5	234		4,2	281
Ejemplo 141	16,7	177		20,1	100
Ejemplo 142	23,3	189		26,9	168
Ejemplo 143	12,0	243		14,5	195
Ejemplo 144	28,4	167		31,1	139
Ejemplo 145	28,4	170		31,4	135
Ejemplo 146	13,1	177		14,6	125
Ejemplo 155	11,2	201		13,7	123
Ejemplo 156	>100	0		-3	-16,4
Ejemplo 157	>100	41		>100	-5
Ejemplo 158	2,6	189		2,9	196
Ejemplo 159	34,4	87		39,9	85
Ejemplo 160	5,0	216		4,1	238
Ejemplo 161	25,1	258		7,2	114
Ejemplo 162	1,1	232		1,3	269
Ejemplo 163	61,4	61		>100	-10

	–GSH			+GSH	
Compuesto	**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**		**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**
dimetilfumarato	6,1	100		>100	20
4-octil itaconato	22,1	165		28,9	148
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2		>100	9
Ejemplo 164	42,7	62		63,4	5,5
Ejemplo 165	>100	25		>100	16
Ejemplo 166	28,8	189		32,2	127
Ejemplo 167	>100	100		>100	15
Ejemplo 168	1,4	69		>100	16
Ejemplo 169	>100	43		>100	15,4
Ejemplo 170	38,7	177		34,9	96,5
Ejemplo 171	>100	5		>100	0
Ejemplo 172	>100	0		>100	7,6
Ejemplo 173	52,5	64		61,1	2,1
Ejemplo 174	>100	24		>100	1,8
Ejemplo 175	>54,8	43		>100	4,0
Ejemplo 176	5,4	222		NT*	NT

*NT significa no probado

Estos resultados revelan que se espera que los compuestos de la presente invención (incluidos ciertos ejemplos que no resultaron efectivos cuando se probaron en el ensayo de IL-1β en el Ejemplo biológico 1) tengan actividad antiinflamatoria como se muestra por sus valores de EC_{50} y/o $E_{máx}$ para la activación de NRF2 en este ensayo. Todos los compuestos mostrados en la Tabla 4 exhiben EC_{50} más bajos y/o valores de $E_{máx}$ más altos o comparables en uno o ambos de -GSH y +GSH en comparación con el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico. Ciertos compuestos que se muestran en la Tabla 4 exhiben valores Ec_{50} más bajos y/o $E_{máx}$ altos en uno o ambos de -GSH y +GSH en comparación con el itaconato de 4-octilo. Ciertos ejemplos mostraron potencias superiores o similares (valores EC_{50} inferiores y $E_{máx}$ superiores tanto en -GSH como en +GSH) en comparación con el itaconato de 4-octilo y/o el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico.

Los compuestos de la Fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *exo* son generalmente más potentes en este ensayo que los compuestos equivalentes de la Fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *endo*,

véase la Tabla 5. Sin embargo, el Ejemplo 168 es más potente en NRF2 (-GSH) que el Ejemplo 50.

Tabla 5: Comparación directa de compuestos de doble enlace *exo* frente a *endo* de la Fórmula (I)

Compuesto (*exo*)	**–GSH**		**Compuesto (*endo*)**	**–GSH**	
	EC_{50} (μM)	**$E_{máx}$ (%)**		**EC_{50} (μM)**	**$E_{máx}$ (%)**
Ejemplo 1	4,5	243	Ejemplo 166	28,8	189
Ejemplo 50	35,9	150	Ejemplo 168	1,4	69
Ejemplo 61	3,2	198	Ejemplo 167	>100	100
Ejemplo 77	48,1	210	Ejemplo 169	>100	43
Ejemplo 86	18,0	320	Ejemplo 170	38,7	177

Ejemplo biológico 3: Ensayo de estabilidad de hepatocitos

Los hepatocitos descongelados crioconservados (viabilidad >70 %) se utilizaron para determinar la estabilidad metabólica de un compuesto mediante el cálculo de la depuración intrínseca (Cl_{int}; una medida de la eliminación de un compuesto del hígado en ausencia de flujo sanguíneo y la fijación celular). Los datos de depuración son particularmente importantes para el trabajo *in vitro,* ya que pueden usarse en combinación con datos *in vivo* para predecir la semivida y la biodisponibilidad oral de un fármaco.

La estabilidad metabólica en el ensayo de hepatocitos implica una reacción dependiente del tiempo mediante el uso de controles positivos y negativos. Las células se preincubaron a 37°C y luego enriquecerse con el compuesto de prueba (y el control positivo); las muestras se tomaron a intervalos de tiempo predeterminados se analizaron para controlar el cambio en la concentración del compuesto del fármaco inicial durante 60 minutos. Una reacción de incubación con amortiguador (sin presencia de hepatocitos) actuó como control negativo y dos soluciones de cóctel, que contienen compuestos con valores conocidos de depuración altos y bajos (verapamilo/7-hidroxicumarina y propranolol/diltiazem), actuaron como controles positivos.

1. El ensayo se realizó con una concentración celular de 0,5 x 10^6 células/ml en amortiguador Leibovitz.
2. Todos los compuestos y controles se realizaron por duplicado.
3. La concentración del compuesto fue 10 μm.

4. Todos los compuestos y controles se incubaron tanto con células como con amortiguador para mostrar que el recambio se debió al metabolismo hepático.

5. A todas las cavidades de la placa de incubación se agregaron 326,7 µL de células o amortiguador.

6. Antes del ensayo, las placas de incubación solo con amortiguador y células se preincubaron durante 10 minutos a 37°C.

7. El ensayo se inició al agregar compuestos, 3,3 µL de 1 mm en 10 % de DMSO-90 % de amortiguador; la concentración final de DMSO fue de 0,1 %.

8. Las muestras se tomaron en puntos temporales regulares (0, 5, 10, 20, 40, 60 min) hasta 60 min.

9. El volumen de la muestra fue de 40 µL y se agregó a 160 µL de solvente de choque (acetonitrilo con estándar interno) y se almacena en hielo.

10. Al final del ensayo, las placas de choque se centrifugaron a 3500 rpm durante 20 minutos a 4°C.

11. Se eliminó 80 µL de sobrenadante claro y se mezcló con 80 µL de agua desionizada antes de analizarlos por LC-MS/MS.

Los datos sin procesar de LC-MS/MS se exportaron y se analizaron en Microsoft Excel para determinar la depuración intrínseca. El porcentaje restante de un compuesto se controló mediante el uso del área de pico de la concentración inicial como 100 %. Los valores de depuración intrínseca y semivida se calcularon mediante el uso de un gráfico del logaritmo natural del porcentaje restante frente al tiempo de reacción en minutos. Los valores de semivida (min) y depuración intrínseca (Cl_{int} en µL min^{-1} 10^{-6} células) se calcularon mediante el uso del gradiente del gráfico (la constante de velocidad de eliminación, k) y las Ecuaciones 1 y 2.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{ln2}{k} \qquad \{\text{Ecuación 1}\}$$

$$Cl_{int} = \left(\frac{ln2}{t_{\frac{1}{2}}}\right) \times \left(\frac{350}{0{,}175}\right) \qquad \{\text{Ecuación 2}\}$$

Se evaluaron varios compuestos de la Fórmula (I) y los resultados se muestran en la Tabla 6 a continuación. Itaconato de 4-octilo y ácido 2-(2-clorobencil)acrílico (Cocco *et al.*, 2017) se incluyeron como compuestos de comparación.

Tabla 6: Estabilidad de los hepatocitos

Compuesto	**Especie**	**Cl_{int} (µL min^{-1} 10^{-6} células)**	**T½ (min)**

4-octil itaconato	Ratón Humano	351 401	4 4
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón Humano	95 21	11 59
Ejemplo 1	Ratón Humano	118 115	12 12
	Ratón[b] Humano[c]	94 113	13 13
Ejemplo 2	Ratón Humano	74 95	19 15
Ejemplo 3	Ratón Humano[a]	117 110	12 15
Ejemplo 4	Ratón[a] Humano	13 <3	93 >460
Ejemplo 5	Ratón Humano	48 8	40 174
Ejemplo 6	Ratón Humano	185 38	9 31
Ejemplo 7	Ratón Humano	28 <6	49 >320
Ejemplo 8	Ratón Humano	143 28	10 51
Ejemplo 9	Ratón Humano	41 7	25 181
Ejemplo 10	Ratón Humano	125 27	8 47
Ejemplo 11	Ratón Humano	56 30	18 42
Ejemplo 12	Ratón Humano	15 16	90 90
Ejemplo 14	Ratón Humano	18 6	72 240
Ejemplo 15	Ratón[a] Humano[a]	31 7,5	35 167

Compuesto	**Especie**	**Cl_{int} (µL min^{-1} 10^{-6} células)**	**T½ (min)**
4-octil itaconato	Ratón Humano	351 401	4 4
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón Humano	95 21	11 59
Ejemplo 16	Ratón Humano	29 <4	45 >362
Ejemplo 17	Ratón Humano	105 42	12 34
Ejemplo 18	Ratón Humano	>460 159	<3 11
Ejemplo 19	Ratón Humano	>460 63	<3 20
Ejemplo 20	Ratón Humano	427 70	4 24
Ejemplo 21	Ratón Humano	62 21	28 83
Ejemplo 22	Ratón Humano	42 20	41 84
Ejemplo 23	Ratón Humano	>460 321	<3 5
Ejemplo 25	Ratón Humano	17 12	90 104
Ejemplo 27	Ratón Humano	281 156	5 8
Ejemplo 28	Ratón Humano	>460 103	<3 12
Ejemplo 31	Ratón Humano	42 5	27 246
Ejemplo 34	Ratón[a] Humano[a]	374 78	4 18
Ejemplo 36	Ratón Humano	249 23	7 61

Compuesto	**Especie**	**Cl_{int} (µL min^{-1} 10^{-6} células)**	**T½ (min)**
4-octil itaconato	Ratón Humano	351 401	4 4
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón Humano	95 21	11 59
Ejemplo 37	Ratón Humano	>481 32	<3 40
Ejemplo 38	Ratón Humano	204 >447	9 <3
Ejemplo 39	Ratón Humano	>460 386	<3 3
Ejemplo 40	Ratón Humano	82 21	20 66
Ejemplo 42	Ratón Humano	11 <3	118 >460
Ejemplo 43	Ratón Humano	142 33	12 42
Ejemplo 44	Ratón Humano	37 10	44 144
Ejemplo 45	Ratón Humano	33 8	49 178
Ejemplo 46	Ratón Humano	17 <3	76 >447
Ejemplo 49	Ratón Humano	15 8	86 172
Ejemplo 50	Ratón Humano	146 25	9 53
Ejemplo 51	Ratón Humano	278 24	5 55
Ejemplo 52	Ratón Humano	134 24	10 55
Ejemplo 53	Ratón Humano	>460 329	<3 4

Compuesto	**Especie**	**Cl_{int} (µL min^{-1} 10^{-6} células)**	**T½ (min)**
4-octil itaconato	Ratón Humano	351 401	4 4
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón Humano	95 21	11 59
Ejemplo 54	Ratón Humano	13 5	102 268
Ejemplo 56	Ratón Humano	>460 >460	<3 <3
Ejemplo 59	Ratón Humano	>460 >460	<3 <3
Ejemplo 60	Ratón Humano	257 137	6 11
Ejemplo 61	Ratón Humano	301 52	4 29
Ejemplo 62	Ratón Humano	119 57	10 26
Ejemplo 63	Ratón Humano	23 8	60 169
Ejemplo 67	Ratón Humano	92 70	13 23
Ejemplo 70	Ratón Humano	58 13	26 117
Ejemplo 72	Ratón Humano	28 69	43 27
Ejemplo 74	Ratón Humano	31 <3	47 >430
Ejemplo 75	Ratón Humano	480 80	4 15
Ejemplo 77	Ratón Humano	10 <3	189 >460
Ejemplo 79	Ratón Humano	>460 147	<3 11

Compuesto	Especie	Cl_{int} (µL min^{-1} 10^{-6} células)	T½ (min)
4-octil itaconato	Ratón	351	4
	Humano	401	4
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
	Humano	21	59
Ejemplo 81	Ratón	94	18
	Humano	<3	>460
Ejemplo 82	Ratón	30	58
	Humano	<3	>460
Ejemplo 83	Ratón	>460	<3
	Humano	263	5
Ejemplo 84	Ratón	83	21
	Humano	14	115
Ejemplo 85	Ratón	131	13
	Humano	20	77
Ejemplo 86	Ratón	17	103
	Humano	7	235
Ejemplo 88	Ratón	>460	<3
	Humano	134	12
Ejemplo 89	Ratón	336	5
	Humano	38	41
Ejemplo 90	Ratón	34	56
	Humano	7	206
Ejemplo 91	Ratón	320	6
	Humano	74	21
Ejemplo 92	Ratón	23	84
	Humano	<3	>460
Ejemplo 93	Ratón	>460	<3
	Humano	40	38
Ejemplo 94	Ratón	29	66
	Humano	<3	>460
Ejemplo 97	Ratón	79	15
	Humano	13	125

Compuesto	Especie	Cl_{int} (µL min^{-1} 10^{-6} células)	T½ (min)
4-octil itaconato	Ratón	351	4
	Humano	401	4
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
	Humano	21	59
Ejemplo 98	Ratón	208	6
	Humano	70	23
Ejemplo 100	Ratón	>460	<3
	Humano	77	19
Ejemplo 102	Ratón	>460	<3
	Humano	>460	<3
Ejemplo 103	Ratón	94	16
	Humano	43	31
Ejemplo 104	Ratón	>460	<3
	Humano	370	3
Ejemplo 105	Ratón	>460	<3
	Humano	>460	<3
Ejemplo 107	Ratón	>460	<3
	Humano	161	8
Ejemplo 108	Ratón	438	4
	Humano	10	163
Ejemplo 109	Ratón	61	28
	Humano	20	79
Ejemplo 110	Ratón	>460	<3
	Humano	>460	<3
Ejemplo 111	Ratón	382	3
	Humano	23	71
Ejemplo 112	Ratón	160	12
	Humano	25	61
Ejemplo 113	Ratón	>460	<3
	Humano	290	5
Ejemplo 115	Ratón	87	15
	Humano	28	55

Compuesto	Especie	Cl_{int} (µL min^{-1} 10^{-6} células)	T½ (min)
4-octil itaconato	Ratón	351	4
	Humano	401	4
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
	Humano	21	59
Ejemplo 116	Ratón	290	5
	Humano	60	25
Ejemplo 117	Ratón	183	7
	Humano	36	43
Ejemplo 120	Ratón	66	20
	Humano	10	154
Ejemplo 124	Ratón	55	27
	Humano	14	105
Ejemplo 127	Ratón	478	3
	Humano	245	6
Ejemplo 128	Ratón	256	6
	Humano	49	30
Ejemplo 129	Ratón	>460	<3
	Humano	67	22
Ejemplo 131	Ratón	139	11
	Humano	34	43
Ejemplo 133	Ratón	338	4
	Humano	73	19
Ejemplo 134	Ratón	17	75
	Humano	13	112
Ejemplo 135	Ratón	159	8
	Humano	31	45
Ejemplo 136	Ratón	79	16
	Humano	44	32
Ejemplo 138	Ratón	>460	<3
	Humano	96	15
Ejemplo 146	Ratón	194	8
	Humano	36	41

Compuesto	Especie	Cl_{int} (µL min^{-1} 10^{-6} células)	T½ (min)
4-octil itaconato	Ratón Humano	351 401	4 4
ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón Humano	95 21	11 59
Ejemplo 147	Ratón Humano	>460 67	<3 22
Ejemplo 151	Ratón Humano	105 53	19 23
Ejemplo 153	Ratón Humano	44 23	34 62
Ejemplo 154	Ratón[a] Humano	203 41	7 35
Ejemplo 155	Ratón[a] Humano[a]	87 8	17 201
Ejemplo 166	Ratón Humano	204 260	7 6
Ejemplo 167	Ratón Humano	331 35	6 35
Ejemplo 168	Ratón Humano	393 69	5 18

[a]n = 2; [b]n = 3; [c]n = 4.

Estos resultados revelan que se espera que los compuestos de la invención, tengan estabilidades metabólicas aceptables o mejoradas, en comparación con itaconato de 4-octilo y ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, como lo muestran sus valores de depuración intrínseca (Cl_{int}) y semivida ($T_{1/2}$) en este ensayo. Ciertos ejemplos que se muestran en la Tabla 6 fueron más estables, es decir, exhibieron una depuración intrínseca (Cl_{int}) más baja en al menos células de ratón o humanas en comparación con el itaconato de 4-octilo. Ciertos ejemplos en la Tabla 6 también tenían valores de semivida ($T1_{1/2}$) más largos en al menos células de ratón o humanas en comparación con el itaconato de 4-octilo. Ciertos ejemplos de la Tabla 6 eran más estables, es decir, presentaban valores de depuración intrínseca (Cl_{int}) más bajos y valores de semivida ($T_{1/2}$) más prolongados en comparación con el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico.

Referencias

Las siguientes publicaciones citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Ackermann *et al*. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* **1949**, 72(1), 1-9.

Andersen J. L. *et al. Nat. Commun.* **2018**, 9, 4344.

Angiari S. y O'Neill L. A. *Cell Res.* **2018**, 28, 613–615.

Bagavant G. *et al. Indian J. Pharm. Sci.* **1994**, 56, 80–85.

Bambouskova M. *et al. Nature* **2018**, 556, 501–504.

Blewett M. M. *et al. Sci. Sign.* **2016**, 9 (445), rs10; 6.

Brennan M. S. *et al. PLoS One* **2015**, 10, e0120254.

Brück J. *et al. Exp. Dermatol.* **2018**, 27, 611–624.

Cocco M. *et al. J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10366–10382.

Cocco M. *et al. J. Med. Chem.* **2017**, 60, 3656–3671.

Cordes T. *et al. J. Biol. Chem.* **2016**, 291, 14274–14284.

Cordes T. *et al. Mol. Metab*. **2020**, 32, 122–135.

Daly R. *et al. medRxiv* **2019***,* 19001594; doi: https://doi.org/10,1101/19001594.

Daniels B. P. *et al. Immunity* **2019**, 50(1), 64–76.e4.

Dibbert S. *et al. Arch. Dermatol. Res.* **2013**, 305, 447–451.

ElAzzouny M. *et al. J. Biol. Chem.* **2017**, 292, 4766–4769.

Gillard G. O. *et al. J. Neuroimmunol.* **2015**, 283, 74–85.

Gu L. *et al. Immunol. Cell Biol.* **2020**, 98(3), 229-241.

Hanke T. *et al. Pharmacol. Therapeut.* **2016**, 157, 163–187.

Hunt T. *et al. Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2015 Annual Meeting,* 27–30 de mayo de **2015**, Indianapolis, IN, EE. UU.: Poster DX37.

Kobayashi E. H. *et al. Nat. Commun.* **2016**, 7, 11624.

Kornberg M. D. *et al. Science* **2018**, 360, 449–453.

Kulkarni R. A. *et al. Nat. Chem. Biol.* **2019**, 15, 391-400**.**

Lampropoulou V. *et al. Cell Metab.* **2016**, 24, 158–166.

Lehmann J. C. U. *et al. J. Invest. Dermatol.* **2007**, 127, 835–845.

Liao S.-T. *et al. Nat. Commun.* **2019**, 10(1), 5091.

Liu H. *et al. Cell Commun. Signal.* **2018**, 16, 81.

McGuire V. A. *et al. Sci. Rep.* **2016**, 6, 31159.

Michelucci A. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, 110, 7820–7825.

Mills E. A. *et al. Front. Neurol.* **2018**, 9, 5.

Mills E. L. *et al. Cell* **2016**, 167, 457–470.
Mills E. L. *et al. Nature* **2018**, 556, 113–117.
Mrowietz U. *et al. Trends Pharmacol. Sci.* **2018**, 39, 1–12.
Müller S. *et al. J. Dermatol. Sci.* **2017**, 87, 246–251.
Murphy M. P. y O'Neill L. A. J. *Cell* **2018**, 174, 780–784.
O'Neill L. A. J. y Artyomov M. N. *Nat. Rev. Immunol.* **2019** 273–281.
Olagnier D. *et al. Nat. Commun*. **2018**, 9, 3506.
Schmidt T. J. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 333–342.
Shan Q. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, 517, 538–544.
Straub R. H. y Schradin C. *Evol. Med. Public Health* **2016**, 1, 37–51S.
Straub R. H. y Cutolo M. *Rheumatology* **2016**, 55 (Supl. 2), ii6–ii14.
Sun X. *et al.*, *FASEB J*. **2019**, 33, 12929–12940.
Tang C. *et al. Cell Physiol. Biochem.* **2018**, 51, 979–990.
Tang C. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, 508, 921–927.
Tang H. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, 375, 562–565.
Tian *et al. Eur. J. Pharmacol*. **2020**, 873, 172989.
Van der Reest J. *et al. Nat. Commun.* **2018**, 9, 1581.
Von Glehn F. *et al. Mult. Scler. Relat. Disord.* **2018**, 23, 46–50.
Yi F. *et al. Hepatology* **2020**, 873, 172989.
Yu X.-H. *et al. Immunol. Cell Biol.* **2019**, 97, 134–141.
Zhang D. *et al. Int. Immunopharmacol.* **2019**, 77, 105924.
Zhang S. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 6073–6079.
Zhao C. *et al*. *Microb. Pathogen.* **2019**, 133, 103541.
Zhao G. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2014**, 448, 303–307.

Misceláneas

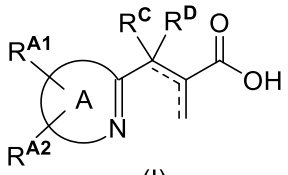
Todas las referencias en esta solicitud, incluidas las patentes y las solicitudes de patente, se incorporan en la presente por referencia en la mayor medida posible.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero, una etapa, un grupo de números enteros o un grupo de etapas expresados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

La solicitud de la que forman parte esta descripción y las reivindicaciones puede utilizarse como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente. Pueden tomar la forma de reivindicaciones del producto, de la composición, del proceso o del uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o 

representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$,arilo–$(CH_2)_{0–6}$– y O-arilo;

en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5, cicloalquilo$(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ y heterociclilo de 5 a 7 miembros en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}; en donde el grupo cicloalquilo C_{3-10} está opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo cuyo anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halo; o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo $(CH_2)_{0-1}$ en donde G^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

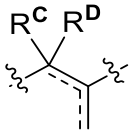
R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

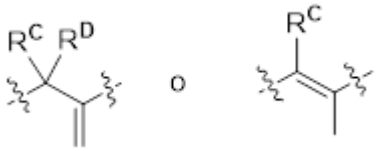
en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2} o, juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

o R^{A2} está ausente; y

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi, fluoro o alcoxi C_{1-2}; o R^C y R^D pueden unirse para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-5};

en donde  en el compuesto de la Fórmula (I) representa:



;

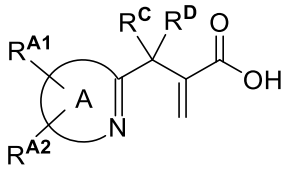
y en donde

la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–14; y

en donde, cuando  representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de la Fórmula (I) es:

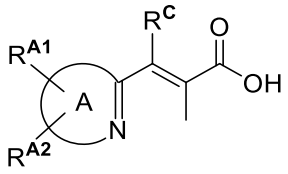


;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este;

en donde A, R^{A1}, R^{A2}, R^C y R^D son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de la Fórmula (I) es:

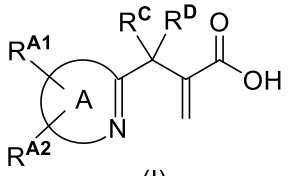


;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este;

en donde A, R^{A1}, R^{A2} y R^{C} son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o 

representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$– $C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5 y cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3}; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}; o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo $(CH_2)_{0-1}$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2} o, juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi, fluoro o alcoxi C_{1-2}; y

en donde,

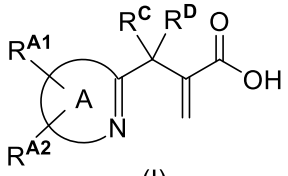
la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–14; y

en donde, cuando 

representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 que es un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o 

representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–

$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}, o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2} o, juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro; y

en donde,

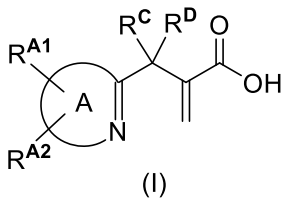
la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–14; y

en donde, cuando 

representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o 

representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{1–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$; y en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2};

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro; y

en donde,

la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–12; y

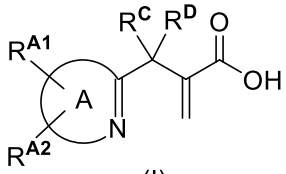
en donde, cuando 

representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 que es un compuesto

de la Fórmula (I):



(I)

en donde,

 representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2};

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro; y

en donde,

la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–12; y

en donde, cuando  representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N que se muestra contiene uno o más (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más (por ejemplo, uno o dos) átomos de N adicionales.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde  representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1, 2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol y tetrazol.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde  representa un oxadiazol, en particular 1,2,4-oxadiazol.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo $–(CH_2)_{0–6}–C_{3–10}$, espirocicloalquilo $–(CH_2)_{0–6}–C_{5–10}$ y fenilo $–(CH_2)_{0–6}–$.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^{A1} es alquilo C_{1-10}, por ejemplo, alquilo C_{7-8} por ejemplo, n-octilo.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^{A1} representa cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, en particular cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{4–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ o cicloalquilo –$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–8}$; o R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclobutilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclopentilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclohexilo–$(CH_2)_{0–6}$–, cicloheptilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclooctilo–$(CH_2)_{0–6}$– y biciclo[2,2,1]heptilo–$(CH_2)_{0–6}$–; y en particular es ciclopentilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclohexilo–$(CH_2)_{0–6}$ –, ciclopentilo–$(CH_2)_{0–6}$–, ciclooctilo–$(CH_2)_{0–6}$– o biciclo[2,2,1]heptilo–$(CH_2)_{0–6}$–.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^{A1} cicloalquilo-$(CH_2)_0$-C_{3-10}.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^{A1} es fenilo-$(CH_2)_{0-2}$ tal como fenilo-$(CH_2)_{0-1}$.

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en donde R^{A1} no está sustituido.

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R^{A1} está sustituido con uno o más, como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 5-7 miembros, en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dichos heterociclilos de 5 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo (p. ej., F), alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo o n-propilo) y haloalquilo C_{1-3} (p. ej., CF_3).

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R^{A1} está sustituido con uno o más, como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (por ejemplo, cloro o bromo), alquilo $C_{1–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$ (p. ej., CF_3), hidroxi, ciano, OG^1, $S(O)_{0–2}G^1$ (p. ej., SG^1), SF_5 y cicloalquilo $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ (p. ej., ciclopropilo o ciclopentilo) en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo (p. ej., F), alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo o n-propilo) y haloalquilo C_{1-3} (por ejemplo, CF_3).

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 o 20, en donde R^{A1} está sustituido con uno o más, como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (por ejemplo, cloro o bromo), alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, CF_3), hidroxi, ciano, O(alquilo C_{1-2}) y alquilo $S(O)_2C_{1-2}$.

22 El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o 19 a 21, en donde R^{A1} está sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2} (p. ej., CF_3), haloalcoxi C_{1-2} (p. ej., OCF_3), o uno o más tales como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, un átomo de halo (por ejemplo, cloro y/o fluoro).

23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o 19 a 22, en donde R^{A1} está sustituido con dos grupos alquilo, como alquilo C_{1-6}, por ejemplo alquilo C_{1-2}, en donde los dos grupos alquilo están unidos al mismo átomo de carbono en R^{A1} y se unen para formar un grupo cicloalquilo C_{3-7}, tal como un anillo de ciclopropilo.

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en donde R^{A1} está sustituido con un grupo alquilo C_{1-6}, p. ej. n-butilo.

25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en donde R^{A1} está sustituido con un grupo OG^1.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, p. ej. n-butilo.

27. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en donde R^{A1} está sustituido con un grupo SF_5.

28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en donde R^{A1} está sustituido con un grupo SG^1.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde G^1 es haloalquilo C_{1-6}, p. ej. CF_3.

30. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde R^{A2} está ausente.

31. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde R^{A2} es alquilo $C_{1–6}$.

32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde R^{C} es H y/o en donde R^{D} es H.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(terc-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4”-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido (R)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-etilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido (S)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octiltiazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

acido 2-((3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(dispiro[3,1,3^6,1^4]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

acido 2-((3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1,1-difluorobutil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrílico;

sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrílico;

sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((5-octilpiridin-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octilpirimidin-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octilpirazin-2-il)metil)acrílico;

acido 2-((6-octilpiridazin-3-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-ciclopropoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4,5-dibutiloxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2,2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2,2-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-cloro-4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3,5-dicloro-4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-cloro-4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-bromo-3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-bromo-3-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(3-cloro-4-metilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-ciclopentiloxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido (R)-2-((3-(4-(sec-butoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido (S)-2-((3-(4-(sec-butoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-propoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((3-cloro-4-metilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-clorofenil)fluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-((4-bromo-3-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(difluoro(4-((trifluorometil)tio)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-

il)ciclopropil)acrílico;

ácido 3-metil-2-metileno-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico;

ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-(3-metoxipropoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxi-3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxi-3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-cloro-4-metoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-cloro-3,5-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(3-cloro-4-metilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido (E)-2-metil-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico;

ácido (E)-3-(3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilacrílico;

ácido (E)-3-(3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilacrílico;

ácido (E)-2-metil-3-(3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico;

ácido (E)-2-metil-3-(3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico;

sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrílico;

ácido 2-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico;

ácido 2-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico;

ácido 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((3-(1-(4-bromo-3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, que es ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico; y

ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ^6-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

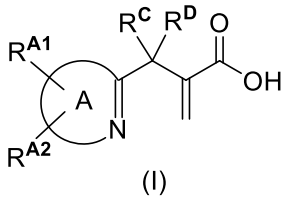
o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

37. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

38. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37 para uso como medicamento.

39. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable.

40. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o  representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$– $C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$; en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}, o R^{A1} está opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con haloalquilo C_{1-2}, haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2} o, juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

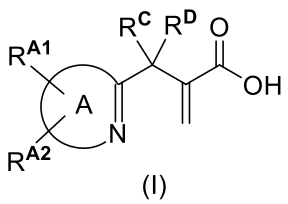
o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este;

para usar para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable:

41. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde,



representa un anillo de heteroarilo de 5 miembros, que además del C=N mostrado contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

o 

representa un anillo de heteroarilo de 6 miembros, que además del C=N mostrado contiene opcionalmente uno o más átomos de N adicionales;

R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1–10}$, alquenilo $C_{2–10}$, alquinilo $C_{2–10}$, cicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$–$C_{3–10}$, espirocicloalquilo–$(CH_2)_{0–6}$– $C_{5–10}$ y arilo–$(CH_2)_{0–6}$–; en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$;

en donde G^1 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2};

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo $C_{1–6}$, alquenilo $C_{2–6}$, alquinilo $C_{2–6}$, haloalquilo $C_{1–6}$, hidroxi, ciano, nitro, NR^1R^2, OG^2 y $S(O)_{0–2}G^2$;

en donde G^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6} o fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2}, haloalquilo C_{1-2}, hidroxi, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2}; y

en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-2};

o R^{A2} está ausente;

R^C y R^D son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-2}, hidroxi o fluoro;

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este;

para usar para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable:

42. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 40 o 41, en donde R^{A1} es cicloalquilo-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-10}.

43. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42, en donde R^{A1} está opcionalmente sustituido con uno o más (como uno, dos, tres o cuatro, por ejemplo, uno) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, hidroxi, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$ y en donde dos grupos alquilo que están unidos al mismo átomo de carbono se unen

opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7}.

44. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43, en donde la cantidad total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} tomados juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es 6–14, por ejemplo, 6–12.

45. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 44 en donde, cuando  representa un isoxazol, R^{A1} no representa fenilo, fenilo sustituido con bromo o fenilo sustituido con metilo.

46. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37 en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable.

47. Un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37.

48. El compuesto, la composición farmacéutica, el compuesto para su uso, el uso o el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 para tratar una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable.

49. El compuesto, la composición farmacéutica, el compuesto para su uso, el uso o el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 para prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable.

50. El compuesto, la composición farmacéutica, el compuesto para su uso, el uso o el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria.

51. El compuesto, la composición farmacéutica, el compuesto para su uso, el uso o el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 para tratar o prevenir una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable.

52. El compuesto, la composición farmacéutica, el compuesto para su uso, el uso o el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, en donde la enfermedad inflamatoria o enfermedad asociada con una respuesta

inmunitaria indeseable es, o está asociada con, una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: psoriasis (incluidas las variantes de placa crónica, eritrodérmica, pustulosa, guttata, inversa y ungueal), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, que incluye bronquitis crónica y enfisema), insuficiencia cardíaca (incluida la insuficiencia ventricular izquierda), infarto de miocardio, angina de pecho, otros trastornos relacionados con la aterosclerosis y/o aterotrombosis (incluida la enfermedad vascular periférica y el ictus isquémico), una enfermedad mitocondrial y neurodegenerativa (como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa o encefalomiopatía mitocondrial), retinopatía paraneoplásica autoinmunitaria, rechazo de trasplantes (incluidas formas mediadas por anticuerpos y linfocitos T), esclerosis múltiple, mielitis, lesión por isquemia-reperfusión (por ejemplo, cirugía electiva, como la derivación cardiopulmonar para injerto de derivación de la arteria coronaria u otra cirugía cardíaca, después de una intervención coronaria percutánea, después del tratamiento de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST o accidente cerebrovascular isquémico, trasplante de órganos o síndrome compartimental agudo), daño genómico inducido por AGE, una enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), colangitis esclerosante primaria (PSC), síndrome de superposición de hepatitis autoinmunitaria por CEP, enfermedad del hígado graso no alcohólico (esteatohepatitis no alcohólica), reumática, granuloma anular, lupus eritematoso cutáneo (CLE), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis lúpica, lupus inducido por fármacos, miocarditis o miopericarditis autoinmunitaria, síndrome de Dressler, miocarditis de células gigantes, síndrome pospericardiotomía, síndromes de hipersensibilidad inducidos por fármacos (incluida miocarditis por hipersensibilidad, eritema, sarcomaidosis) nodosum, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), neuromielitis óptica espec. trastornos del estómago, MOG (glucoproteína oligodendrocítica de mielina) trastornos asociados a anticuerpos (incluido MOG-EM), neuritis óptica, CLIPPERS (inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino sensible a los esteroides), esclerosis mielinoclástica difusa, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante otras espondiloartritis (incluida la espondiloartritis periférica, que se asocia con psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o formas de aparición juvenil), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, penfigoide (incluido penfigoide bulloso, penfigoide de la membrana mucosa, penfigoide

cicatricial, herpes gestacional o penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial ocular), enfermedad IgA lineal, enfermedad de Behçet, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo I, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre y su subtipos que incluye polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, AIDP, neuropatía axonal motora aguda (AMAN), neuropatía axonal sensorial y motora aguda (AMSAN), variante faríngea-cervical-braquial, variante Miller-Fisher y encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff), neuropatía inflamatoria progresiva, enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, miositis por cuerpos de inclusión, miopatía necrotizante, enfermedad de Kawasaki, nefropatía IgA, púrpura de Henoch-Schonlein, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), síndrome de Evans, cistitis intersticial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad del tejido conectivo indiferenciado, miastenia gravis (incluidas las variantes seronegativas y positivas para anticuerpos MuSK), narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, artritis psoriásica, polimiositis, colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria), artritis reumatoide, reumatismo palindrómico, esquizofrenia, síndromes de (meningo-)encefalitis autoinmunitaria, esclerodermia, síndrome de Sjogren, síndrome de la persona rígida, polimilagia reumática, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), arteritis de Takayasu, poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis con poliangeitis (GPA; (antes conocida como granulomatosis de Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA; antes conocida como síndrome de Churg-Strauss), poliarteritis/poliangeítis microscópica, vasculitis urticarial hipocomplementémica, vasculitis por hipersensibilidad, crioglobulinemia, vasculitis por vitivitis, leculitis obliteticia, encefalomielitis diseminada aguda, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, esclerosis balo concéntrica o enfermedad de Marburg, neumonía organizada criptogénica (antes conocida como bronquiolitis obliterante neumonía organizada), enfermedad de Canavan, síndrome vasculítico del sistema nervioso central, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, infancia ataxia con hipomielinización del sistema nervioso central, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), retinopatía diabética, leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe), enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) (incluidas las formas aguda y crónica, así como GVHD intestinal), infección o complicación de hepatitis C (HCV), infección o complicación viral por herpes simple, infección o complicación por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), liquen plano,

amiotrofia monomélica, fibrosis quística, hipertensión arterial pulmonar (PAH, incluida PAH idiopática), sarcoidosis pulmonar, pulmón idiopático fibrosis, asma pediátrica, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, rinitis alérgica, rinitis, sinusitis, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis seca, ojo seco, xeroftalmia, glaucoma, edema macular, edema macular diabético, oclusión de vena retinal central (CRVO), degeneración macular (incluida la degeneración macular seca y/o húmeda relacionada con la edad, AMD), inflamación de cataratas posoperatoria, uveítis (incluida uveítis posterior, anterior, intermedia y panuveítis), iridociclitis, escleritis, injerto de córnea y rechazo de trasplante de células del limbo, enteropatía sensible al glúten (enfermedad celíaca), dermatitis herpetiforme, esofagitis eosinofílica, acalasia, disautonomía autoinmunitaria, encefalomielitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, aortitis y periaortitis, retinopatía autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, (idiopática) enfermedad de Castleman, síndrome de Cogan, enfermedad del sistema idiopático por IgG4 incluida, artritis idiopática juvenil artritis idiopática juvenil (enfermedad de Still), enfermedad de Still del adulto, conjuntivitis leñosa, úlcera de Mooren, pitiriasis liquenoide y varioliformis acuta (PLEVA, también conocida como enfermedad de Mucha-Habermann), neuropatía motora multifocal (MMN), síndrome neuropsiquiátrico de aparición aguda pediátrica (PANS) (incluidos los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (PANDAS)), síndromes paraneoplásicos (incluida la degeneración paraneoplásica del cerebelo, síndrome miasesténico de Lambert-Eaton, encefalitis límbica, encefalitis del tronco encefálico, síndrome de encefalitis del receptor de mioclonía opsoclonus, alitis, autoinmunidad multiorgánica asociada a timoma), encefalomielitis perivenosa, distrofia simpática refleja, policondritis recidivante, autoinmunidad testicular y espermática, síndrome de Susac, síndrome de Tolosa-Hunt, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome antisintetasa, enteropatía por autoinmunidad disregulación, enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX), colitis microscópica, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS), síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria con candidiasis y distrofia ectodérmica (APEX), gota, pseudogota, amiloide (que incluye AA o amiloidosis secundaria), síndrome de fascitis eosinofílica (Síndrome de Shulman) hipersensibilidad (incluida la dermatitis por progesterona), fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), hiperinmunoglobulinemia D consíndrome de fiebre periódica (HIDS), síndrome PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné quístico severo),

deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 (DIRA), deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-36 (DITRA), síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) (incluido el síndrome autoinflamatorio familiar por frío [FCAS], síndrome de Muckle-Wells, multisistema de aparición neonatal enfermedad inflamatoria [NOMID]), trastornos autoinflamatorios asociados a NLRP12 (NLRP12AD), estomatitis aftosa por fiebre periódica (PFAPA), dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE), síndrome de Majeed, síndrome de Blau (también conocido como granulomatosis sistémica juvenil), síndrome de activación de macrófagos, osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO), síndrome autoinflamatorio familiar por frío, adenosina desaminasa 2 mutante e interferonopatías monogénicas (incluido el síndrome de Aicardi-Goutières, vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral, espondiloencondrodisplasia, Vasculopatía asociada con STING [estimulador de genes de interferón] con inicio en la infancia, síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma, lupus de sabañones familiar, discromatosis simétrica hereditaria), síndrome de Schnitzler; cilindromatosis familiar, linfocitosis congénita de linfocitos B, síndrome autoinflamatorio relacionado con OTULIN, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (incluida la inflamación asociada a la obesidad), trastornos ateroscleróticos (por ejemplo, infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca isquémica, nefropatía isquémica, ictus isquémico, enfermedad vascular periférica, aneurisma aórtico), trastornos inflamatorios renales (por ejemplo, nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis semilunar, lesión renal aguda, trasplante renal).

53. El compuesto, o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la enfermedad inflamatoria o la enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de Muckle-Wells, artritis idiopática juvenil y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

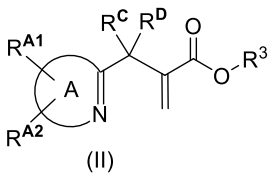
54. El compuesto, la composición farmacéutica, el compuesto para su uso, el uso o el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, en donde el compuesto es para la administración a un sujeto humano.

55. El compuesto, la composición farmacéutica, el compuesto para su uso, el uso o el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, para

uso en combinación con un agente terapéutico adicional, tal como un corticosteroide (glucocorticoide), retinoide (por ejemplo, acitretina, isotretinoína, tazaroteno), antralina, análogo de la vitamina D (por ejemplo, cacitriol, calcipotriol), inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus), fototerapia o fotoquimioterapia (por ejemplo, irradiación ultravioleta de psoraleno, PUVA) u otra forma de terapia de irradiación con luz ultravioleta, ciclosporina, una tiopurina (por ejemplo, azatioprina, 6-mercaptopurina), metotrexato, un agente anti-TNFα (por ejemplo, infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab o un biosimilar), inhibición de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) (por ejemplo, apremilast, crisaborol), agente anti-IL-17 (por ejemplo, brodalumab, ixekizumab, secukinumab), agente anti-IL12/IL-23 (por ejemplo, ustekinumab, briakinumab), agente anti-IL-23 (por ejemplo, guselkumab, tildrakizumab), inhibidor de JAK (Janus Kinase) (por ejemplo, Tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib), recambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa (IVIG), ciclofosfamida, agente que reduce los linfocitos B anti-CD20 (por ejemplo, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab), análogo de antraciclina (por ejemplo, mitoxantrona), cladribina, modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato o análogos de esfingosina (por ejemplo, fingolimod, siponimod, ozanimod, etrasimod), preparación beta de interferón (incluido interferón beta 1b/1a), glatiramer, terapia anti-CD3 (por ejemplo, OKT3), agente dirigido contra anti-CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), leflunomida, teriflunomida, compuesto de oro, laquinimod, bloqueador de los canales de potasio (por ejemplo, dalfampridina/4-aminopiridina), ácido micofenólico, micofenolato de mofetilo, análogo de purina (por ejemplo, pentostatina), inhibidor de la vía mTOR (diana mecanicista de la rapamicina) (por ejemplo, sirolimus, everolimus), globulina antitimocitos (ATG), inhibidor del receptor de IL-2 (CD25) (por ejemplo, basiliximab, daclizumab), agente anti-receptor de IL-6 o anti-IL-6 (por ejemplo, tocilizumab, siltuximab), inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) (por ejemplo, ibrutinib), inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib), ácido ursodesoxicólico, hidroxicloroquina, cloroquina, inhibidor del factor activador de linfocitos B (BAFF, también conocido como BLyS, estimulador de linfocitos B) (por ejemplo, belimumab, blisibimod), otra terapia dirigida a linfocitos B que incluye una proteína de fusión dirigida tanto a APRIL (un ligando inductor de proliferación) como a BLyS (por ejemplo, atacicept), inhibidor de PI3K, incluido el paninhibidor o uno que se dirige a las isoformas que contienen p110δ y/o p110γ (por ejemplo, Idelalisib, copanlisib, duvelisib), un inhibidor del receptor de interferón α (por ejemplo, anifrolumab, sifalimumab), bloqueador de la coestimulación de linfocitos T (por

ejemplo, abatacept, belatacept), talidomida y sus derivados (por ejemplo, lenalidomida), dapsona, clofazimina, un antagonista de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), teofilina, tratamiento con anti-IgE (por ejemplo, omalizumab), un agente anti-IL-5 (por ejemplo, mepolizumab, reslizumab), un agente muscarínico de acción prolongada (por ejemplo, tiotropio, aclidinio, umeclidinio), un inhibidor de PDE4 (por ejemplo, roflumilast), riluzol, un captador de radicales libres (por ejemplo, edaravona), un inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), un inhibidor de la cascada del complemento, incluido uno dirigido contra C5 (por ejemplo, eculizumab), inmunoadsor, globulina antitimocítica, 5-aminosalicilatos y sus derivados (por ejemplo, sulfasalazina, balsalazida, mesalamina), un agente antiintegrina, incluida una integrina dirigida a α4β1 y/o α4β7 (por ejemplo, natalizumab, vedolizumab), un agente anti-CD11-α (por ejemplo, efalizumab), un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), incluido una salicilato (por ejemplo, aspirina), un ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno), un ácido acético (por ejemplo, indometacina, diclofenaco, etodolaco), un oxicam (por ejemplo, meloxicam), un fenamato (por ejemplo, ácido mefenámico), un inhibidor de la COX-2 selectivo o relativamente selectivo (por ejemplo, celecoxib, etroxicoxib, valdecoxib y etodolaco, meloxicam, nabumetona), colchicina, un inhibidor del receptor de IL-4 (por ejemplo, dupilumab), inmunoterapia tópica/de contacto (por ejemplo, difenilciclopropenona, éster dibutílico del ácido escuárico), terapia anti-receptor de IL-1 (por ejemplo, anakinra), inhibidor de IL-1β (por ejemplo, canakinumab), terapia neutralizante de IL-1 (por ejemplo, rilonacept), clorambucilo, un antibiótico específico con propiedades inmunomoduladoras y/o capacidad para modular el NRF2 (por ejemplo, tetraciclinas, incluidas minociclina, clindamicina, antibióticos macrólidos), terapia antiandrogénica (por ejemplo, ciproterona, espironolactona, finasterida), pentoxifilina, ácido ursodesoxicólico, ácido obeticólico, fibrato, modulador del regulador de la conductancia de la transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), un inhibidor del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (por ejemplo, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aflibercept), pirfenidona o mizoribina.

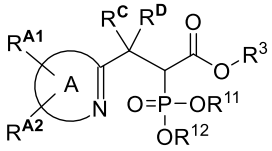
56. Un compuesto de la Fórmula (II):



(II)

o sal de este, en donde  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C} y R^{D} se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y R^3 representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halo.

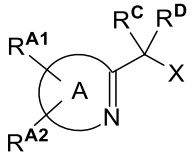
57. Un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

o sal de este, en donde  R^{A1}, R^{A2}, R^{C} y R^{D} se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y R^3, R^{11} y R^{12} representan independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halo.

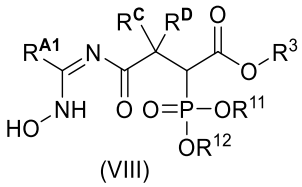
58. Un compuesto de la Fórmula (V):



(V)

o sal de este, en donde  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C} y R^{D} se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y X representa un grupo saliente.

59. Un compuesto de la Fórmula (VIII):

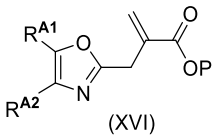


(VIII)

o una sal de este;

en donde R^{A1}, R^{C} y R^{D} son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, y R^3, R^{11} y R^{12} independientemente representan alquilo C_{1-4} tal como metilo o *terc*-butilo opcionalmente sustituido con halo.

60. Un compuesto de la Fórmula (XVI):

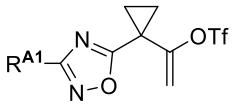


(XVI) ;

o una sal de este;

en donde R^{A1} y R^{A2} se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y P es un grupo protector de ácido carboxílico tal como *para*-metoxibencilo.

61. Un compuesto de la Fórmula (XXIV):

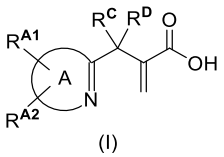


(XXIV) ;

o una sal de este;

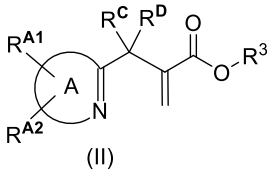
en donde R^{A1} se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

62. Un proceso para preparar el compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este que comprende hidrolizar el resto éster en un compuesto de la Fórmula (II):

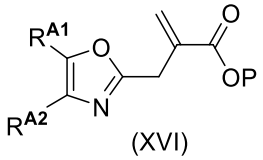


(II)

o una sal de este,

en donde  , R^{A1}, R^{A2}, R^{C} y R^{D} y R^3 se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y R^3 representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halo.

63. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende desproteger un compuesto de la Fórmula (XVI):

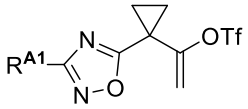


(XVI) ;

o una sal de este;

en donde R^{A1} y R^{A2} se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y P es un grupo protector de ácido carboxílico tal como *para*-metoxi bencilo.

64. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o una sal tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (XXIV):



(XXIV) ;

o una sal de este;

con monóxido de carbono en presencia de un catalizador metálico tal como un catalizador de paladio, seguido de hidrólisis (tal como hidrólisis básica, por ejemplo, K_2CO_3 acuoso, seguida de acidificación) para dar los compuestos de la Fórmula (I);

en donde R^{A1} se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

65. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 que está en forma isotópica natural.

66. El compuesto, composición farmacéutica, compuesto para uso, uso, método o proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, en donde el compuesto de la Fórmula (I) está en forma de una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una sal de trometamina) de estos.

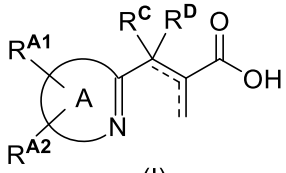
67. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal de trometamina del ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico.

68. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 67, en donde la sal de trometamina del ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico está en forma cristalina.

69. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 68, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos uno (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce) picos seleccionados de picos a 12,9, 13,5, 17,0, 18,0, 19,9, 20,1, 20,6, 21,0, 23,0, 23,4, 23,6 o 29,3 (± 0,2 grados, valores 2-theta) como al menos uno (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis) picos seleccionados de picos en 12,9, 17,0, 19,9, 20,1, 23,0 y 23,4 (± 0,2 grados, valores 2-theta).

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) y a su uso para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable:



(I)

en donde 

, R^{A1}, R^{A2}, R^{C} y R^{D} son como se definen en la presente.

Figura 1

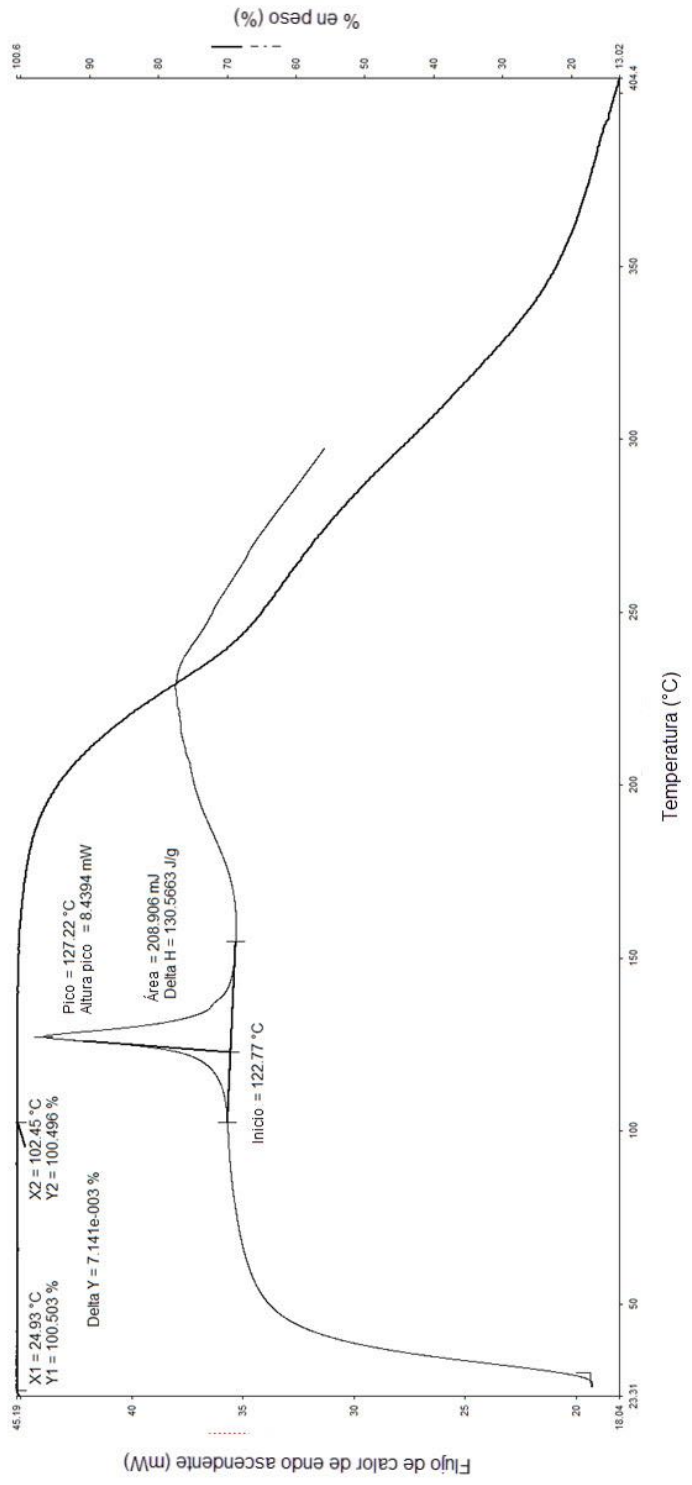

Flujo de calor de endo ascendente (mW)
% en peso (%)
Temperatura (°C)
X1 = 24.93 °C
Y1 = 100.503 %
X2 = 102.45 °C
Y2 = 100.496 %
Delta Y = 7.141e-003 %
Pico = 127.22 °C
Altura pico = 8.4394 mW
Área = 208.906 mJ
Delta H = 130.5663 J/g
Inicio = 122.77 °C

Figura 2

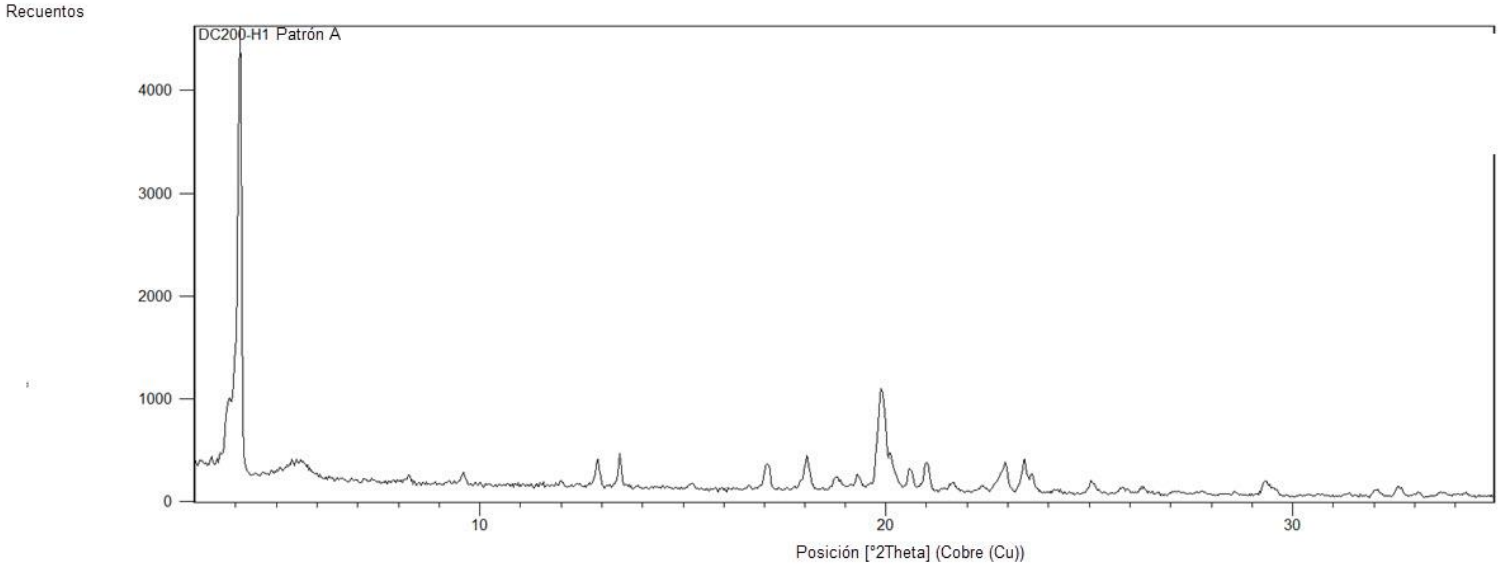
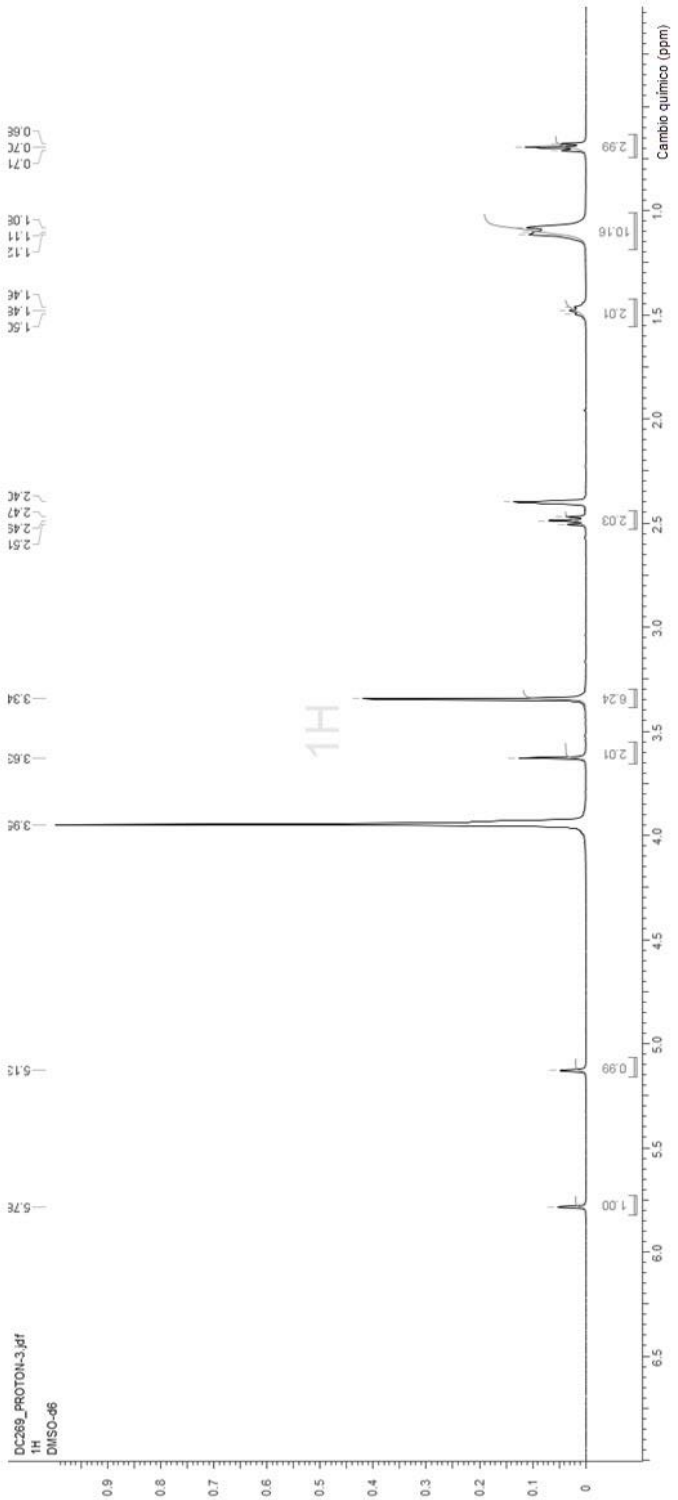

Recuentos
DC200-H1 Patrón A
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
Posición [°2Theta] (Cobre (Cu))

Figura 3


DC269_PROTON-3.jdf
1H
DMSO-d6
5.76
5.13
3.95
3.63
3.34
2.51
2.46
2.47
2.46
1.56
1.46
1.46
1.12
1.11
1.08
0.71
0.76
0.66
1.00
0.99
6.24
2.01
2.03
2.01
10.16
2.99
1H
Cambio químico (ppm)