

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 014**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2020** **PCT/GB2020/053357**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2021** **WO21130492**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2020** **E 20830293 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024** **EP 4081511**

54 Título: **Derivados carboxi con propiedades antiinflamatorias**

30 Prioridad:

23.12.2019 EP 19219531

11.03.2020 EP 20162545

05.08.2020 EP 20189623

04.11.2020 EP 20205768

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.11.2024

73 Titular/es:

SITRYX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)

101 Bellhouse Building

Magdalen Centre, The Oxford Science

ParkOxfordOX4 4GA, GB

72 Inventor/es:

COOKE, MICHAEL LIAM;

COUSIN, DAVID;

FYFE, MATTHEW COLIN THOR;

WAUGH, THOMAS MICHAEL;

AHMED, SALEH;

DE SIMONE, ALESSIO y

TEOBALD, BARRY JOHN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 987 014 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados carboxi con propiedades antiinflamatorias

5 Campo de la invención

Cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción debe interpretarse como una referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

La presente invención se refiere a compuestos para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias o enfermedades asociadas con una respuesta inmunitaria indeseable, y a composiciones, métodos, usos y compuestos intermedios relacionados.

15 Antecedentes de la invención

Las enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis múltiple, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la uveítis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representan una carga importante para la sociedad debido a enfermedades debilitantes que duran toda la vida, una mayor mortalidad y altos costes de terapia y atención (Straub RH y Schradin C., 2016). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los medicamentos más utilizados para tratar los trastornos inflamatorios, pero estos agentes no previenen la progresión de la inflamación y solo tratan los síntomas que la acompañan. Los glucocorticoides son potentes agentes antiinflamatorios, lo que los convierte en tratamientos de emergencia para los brotes inflamatorios agudos, pero, si se administran a largo plazo, estos medicamentos dan lugar a una gran cantidad de efectos secundarios no deseados y también pueden conducir al desarrollo de resistencia a los medicamentos (Straub R. H. y Cutolo M., 2016). Por lo tanto, todavía existe una considerable necesidad médica insatisfecha para el tratamiento de los trastornos inflamatorios y se están realizando grandes esfuerzos para descubrir nuevos medicamentos que alivien la carga de estas enfermedades (Hanke T. y col., 2016).

El fumarato de dimetilo (DMF), un diéster del ácido fumárico intermedio en el ciclo del ácido cítrico (CAC), se utiliza como terapia oral para tratar la psoriasis (Brück J. y col., 2018) y la esclerosis múltiple (Mills E.A. y col., 2018). Es importante destacar que, después de la administración oral, no se detecta nada de este agente en el plasma (Dibbert S. y col., 2013), siendo los únicos compuestos relacionados con el fármaco observados el producto de hidrólisis fumarato de monometilo (MMF) y los conjugados de glutatión (GSH) tanto del compuesto original (DMF) como del metabolito (MMF). El mecanismo de acción del 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 relevantes para los efectos antiinflamatorios del DMF: 1) activación de la vía antioxidante, antiinflamatoria, 2) similar al factor nuclear (derivado de eritroide 2) (NRF2), como consecuencia de la reacción del resto éster electrofílico α,β -insaturado con residuos de cisteína nucleófila en la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (KEAP1) (Brennan M. S. y col., 2015); 2) inducción del factor de transcripción activador 3 (ATF3), que conduce a la supresión de las citocinas proinflamatorias interleucina (IL)-6 e IL-8 (Müller S. y col., 2017); 3) inactivación de la enzima glicolítica gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) mediante la succinación de su residuo catalítico de cisteína con un éster insaturado aceptor de Michael (Kornberg M. D. y col., 2018; Angiari S. y O'Neill L. A., 2018); 4) inhibición de la producción de citocinas inducida por el factor nuclear kappaB (NF- κ B) (Gillard G. O. y col., 2015); 5) prevención de la asociación de PKC θ con el receptor coestimulador CD28 para reducir la producción de IL-2 y bloquear la activación de las células T (Blewett M. M. y col., 2016); 6) reacción del éster electrofílico α,β -insaturado con el grupo tiol nucleofílico del antioxidante GSH, que influye en las respuestas celulares al estrés oxidativo (Lehmann J. C. U. y col., 2007); 7) agonismo del receptor 2 del ácido hidroxicarboxílico (HCA2) por parte del MMF generado *in vivo* mediante hidrólisis del DMF (von Glehn F. y col., 2018); 8) inhibición covalente alostérica de las quinasas S6 ribosomales p90 (Andersen J. L. y col., 2018); 9) inhibición de la expresión y función del factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α) y sus genes diana, tales como la IL-8 (Zhao G. y col., 2014); y 10) inhibición de la formación de cadenas de ubiquitina M1 y K63 inducida por el receptor tipo Toll (TLR) (McGuire V. A. y col., 2016). En general, con la excepción del agonismo del HCA2 (Tang H. y col., 2008), el diéster DMF permeable a la membrana tiende a presentar efectos biológicos mucho más profundos en las células en comparación con su homólogo monoéster MMF. Sin embargo, la falta de exposición sistémica del DMF *in vivo* ha llevado a algunos investigadores a afirmar que el MMF es, de hecho, el principal componente activo después de la administración oral de DMF (Mrowietz U. y col., 2018). Como tal, es evidente que algunas de las funciones biológicas importantes ejercidas por el DMF en las células se pierde debido a la hidrólisis *in vivo* a MMF.

Recientemente, se ha descubierto que, durante la activación inflamatoria de los macrófagos, el CAC se vuelve anaplerótico y se desvía de modo que se genera el ácido itacónico diácido insaturado, “itaconato”, (Murphy MP y O'Neill L. A. J., 2018; O'Neill L. A. J. y Artyomov MN, 2019; Yu X.-H. y col., 2019). En lugar de hidratarse a isocitrato por acción de la aconitato hidratasa, el aconitato intermedio en el CAC se descarboxila por acción del producto proteico del gen 1 de la respuesta inmunitaria (IRG1), uno de los genes más altamente regulados positivamente en los macrófagos en condiciones proinflamatorias, posteriormente denominado aconitato descarboxilasa 1, para producir ácido itacónico (Michelucci A. y col., 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 del CAC succinato deshidrogenasa (SDH) (Ackermann y col., 1949), lo que conduce en consecuencia a la acumulación de succinato (Cordes T. y col., 2016). Al inhibir la SDH, una enzima fundamental para la respuesta inflamatoria (E. L. Mills y col., 2016), el itaconato mejora la inflamación *in vitro* e *in vivo* durante la activación de los macrófagos y la lesión por isquemia-reperfusión (Lampropoulou V. y col., 2016).

Al igual que el ácido fumárico, el ácido itacónico es un ácido carboxílico α,β -insaturado. Como tal, es un aceptor de Michael que induce una respuesta global al estrés electrofílico. En este sentido, el diéster dimetil itaconato (DMI) del ácido itacónico, al igual que el DMF, produce una respuesta antiinflamatoria, reduciendo los niveles de expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, IL-12 e IL-18 en macrófagos derivados de la médula ósea estimulados por lipopolisacáridos (LPS) (WO2017/142855A1). Esta respuesta parece estar mediada, en parte, por la activación del NRF2, a través de la alquilación de los residuos de cisteína de la KEAP1 por parte del resto éster electrofílico α,β -insaturado (Mills E. L. y col., 2018), que mejora la expresión de genes posteriores con capacidades antioxidantes y antiinflamatorias. Sin embargo, no todos los efectos inmunorreguladores pronunciados generados por el DMI pueden atribuirse a la activación del NRF2. En particular, la modulación de la I κ B ζ por el DMI es independiente del NRF2 y está mediada por la regulación positiva del ATF3, un represor global de la activación inmunitaria que regula negativamente varias citocinas, tales como la IL-6 (Bambouskova M. y col., 2018). Además, al inhibir la producción de la proteína I κ B ζ , el DMI mejora las patologías mediadas por la IL-17, destacando el potencial terapéutico de esta vía reguladora (WO2019/036509A1). Destacando aún más su potencial farmacológico, recientemente se informó que el DMI 1) presenta un efecto protector sobre la lesión por isquemia/reperfusión cerebral, lo que ofrece potencial para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico (Zhang D. y col., 2019); 2) brinda protección contra los efectos cardiotoxicos de la doxorubicina (Shan Q. y col., 2019); 3) protege contra la mastitis inducida por lipopolisacáridos en ratones activando MAPK y NRF2, inhibiendo al mismo tiempo las vías de señalización de NF- κ B (Zhao C. y col., 2019). Además, se dice que el DMI tiene utilidad en la prevención y el tratamiento de la colitis ulcerosa y el cáncer de la misma (CN110731955, Centro Oncológico de la Universidad Sun Yat-sen); y se ha informado que protege contra la queratitis fúngica al activar la vía de señalización del NRF2/HO-1 (Gu L. y col., 2020). Sin embargo, cabe señalar que el DMI no se metaboliza a ácido itacónico intracelularmente (ElAzzouny M. y col., 2017). Otros ésteres y ácidos α,β -insaturados presentan efectos reductores de IL-1 β en macrófagos al inhibir el inflamasoma NLRP3 (Cocco M. y col., 2017 y 2014), y se ha demostrado que inhiben la vía del TLR4, lo que en última instancia conduce a la supresión de la estimulación inducida por LPS de NF- κ B, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-1 β y liberación de óxido nítrico (Zhang S. y col., 2012). El documento WO2014/152263A1 (Karyopharm Therapeutics, Inc.) describe ésteres α,β -insaturados que se dice que son inhibidores de la proteína 1 de mantenimiento de la región cromosómica (CRM1). La CRM-1 desempeña un papel en la exportación de varias proteínas clave que participan en muchos procesos inflamatorios.

Se ha demostrado que otros derivados del ácido itacónico producen efectos antiinflamatorios (Bagavant G. y col., 1994). Un ejemplo notable es el ácido 4-octil itacónico (4OI), un derivado del itaconato con una absorción celular mejorada. Dado que el ácido carboxílico α,β -insaturado no está esterificado en 4OI, este electrófilo presenta baja reactividad con tioles biológicos (Schmidt T. J. y col., 2007), muy similar a la situación encontrada con el propio ácido itacónico. Debido a su baja reactividad/electrofilicidad, los efectos activadores del NRF2 del 4OI no se ven atenuados por la GSH, a diferencia de lo que ocurre con el DMI, mucho más reactivo. En este último caso, el ácido carboxílico α,β -insaturado está esterificado y, como consecuencia, los tioles N-acetilcisteína y GSH revierten los efectos reductores de la IL-6 y activadores del NRF2 del DMI, respectivamente. A través de la reacción con la KEAP1 y la activación resultante del NRF2, así como la inhibición de la GAPDH (Liao S.-T. y col., 2019), se ha demostrado que el 4OI produce una amplia gama de efectos biológicos interesantes, que incluyen: 1) protección de las células neuronales contra el peróxido de hidrógeno (Liu H. y col., 2018); 2) inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES (Tang C. y col., 2018); 3) protección de las células endoteliales de la vena umbilical humana frente a niveles altos de glucosa (Tang C. y col., 2019); 4) inhibición de la osteoclastogénesis mediante la supresión de la ubiquitina ligasa E3 Hrd1 y la activación de la señalización del NRF2 (Sun X. y col., 2019); 5) inducción de la represión del STING por parte del NRF2 y producción del IFN tipo I en células de pacientes con interferonopatías dependientes del STING (Olagnier D. y col., 2018); 6) protección contra la fibrosis renal mediante la inhibición de la vía TGF- β /Smad, la autofagia y la reducción de la generación de especies reactivas de oxígeno (Tian F. y col., 2020); 7) reducción de la carga viral cerebral en ratones inyectados intracranalmente con el virus del Zika (Daniels B. P. y col. 2019). y 8) protección contra la lesión por isquemia-reperfusión hepática (Yi F. y col. 2020). Además, se ha informado que el itaconato modula el ácido tricarbóxico y el metabolismo redox para mitigar la lesión por reperfusión (Cordes T. y col., 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 artritis reumatoide después del inicio de la terapia con fármacos antiartríticos modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEc) (Daly R. y col., 2019).

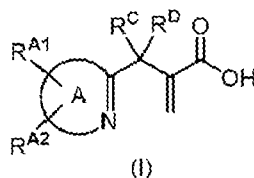
Roy y col., *Synthesis*, 2003 n.º 9 y Roy y col., *Synthesis* 2003 n.º 15 se refieren respectivamente a la síntesis de carbaldehídos de 4-isoxazol sustituidos y carbaldehídos de 3-isoxazol sustituidos y al uso de la reacción de Baylis-Hillman. Haopeng Sun y col., 2017 es una revisión del desarrollo de moduladores del factor 2 relacionado con NF-E2 (Nrf2) de molécula pequeña. Haas y col., 2013 se refiere a la síntesis de oxazoles 2,4,5-trisustituidos utilizando metalaciones sucesivas de la estructura de oxazol con bases 2,2,6,6-tetrametilpiperidilo. El documento WO 95/11235 se refiere a una serie de derivados de pirimidinona que tienen actividad antiartrítica y antiinflamatoria. Lukasz y col.,

2018 se relaciona con la síntesis y evaluación biológica de α -fosfonocarboxilatos como inhibidores de la Rab geranilgeranil transferasa.

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

Resumen de la invención

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



en donde,



representa un anillo 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 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} , $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -espirocicloalquilo C_{5-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -arilo y O-arilo;

en donde R^{A1} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, OG^1 , $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5 , $(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 5-7 miembros en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5-7 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ; en donde dos grupos alquilo que se unen al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; en donde el grupo cicloalquilo C_{3-10} se fusiona opcionalmente con un anillo fenilo, en donde el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halo; o R^{A1} se sustituye opcionalmente con un anillo fenilo que se sustituye opcionalmente 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 $(CH_2)_{0-1}$ fenilo en donde G^1 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2} , haloalquilo C_{1-2} , hidroxilo, 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} , hidroxilo, 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 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2} , haloalquilo C_{1-2} , hidroxilo, 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, tomados juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

o R^{A2} está ausente; y

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

5 en donde el número total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} tomados juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es de 6-14; y

en donde, cuando

10



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

15

o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

20

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

25

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

30

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

35

En un aspecto adicional, también se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

Figuras

40

La figura 1 muestra las termografías DSC/TGA combinadas 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).

45

La figura 3 muestra un espectro de ^1H NMR del ejemplo 1, sal de trometamina (escala de 2 g).

Compuestos de fórmula (I)

Las realizaciones y preferencias descritas en la presente memoria con respecto al compuesto de fórmula (I) se aplican igualmente a la composición farmacéutica, compuesto para uso, uso y método de la invención.

50

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

El término “alquilo C_{1-10} ” se refiere a un grupo hidrocarbonado completamente saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término abarca metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-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 definen anteriormente pero contienen diferentes números de átomos de carbono. El término “alquilo C_{1-10} ” también abarca “alquilenos C_{1-10} ” que es un grupo hidrocarbonado completamente saturado lineal o ramificado bifuncional que tiene el número indicado de átomos de carbono. Los grupos “alquilenos” ilustrativos incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, n-heptileno, n-octileno y estereoisómeros de los mismos tales 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.

65

El término “alquenilo C₂₋₁₀” se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. El término abarca CH=CH₂, CH₂CH=CH₂, CH=CHCH₃, CH₂CH₂CH=CH₂, CH=CHCH₂CH₃, CH₂CH=CHCH₃, CH₂CH₂CH₂CH=CH₂, CH=CHCH₂CH₂CH₃, CH₂CH=CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH=CHCH₃, CH=CHCH=CHCH₃ y CH₂CH=CHCH=CH₂. También se incluyen variantes ramificadas tales como CH(CH₃)CH=CH₂ y CH=C(CH₃)CH₂. Otros grupos alquenilo, por ejemplo alquenilo C₂₋₉, alquenilo C₂₋₈, alquenilo C₂₋₇, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₅, alquenilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₃, alquenilo C₃₋₁₀, alquenilo C₃₋₉, alquenilo C₃₋₈, alquenilo C₃₋₇, alquenilo C₃₋₆, alquenilo C₃₋₅, alquenilo C₃₋₄, alquenilo C₄₋₁₀, alquenilo C₄₋₉, alquenilo C₄₋₈, alquenilo C₄₋₇, alquenilo C₄₋₆, alquenilo C₄₋₅, alquenilo C₅₋₁₀, alquenilo C₅₋₉, alquenilo C₅₋₈, alquenilo C₅₋₇, alquenilo C₅₋₆, alquenilo C₆₋₁₀, alquenilo C₆₋₉, alquenilo C₆₋₈, alquenilo C₇₋₁₀, alquenilo C₇₋₉, alquenilo C₇₋₈, alquenilo C₈₋₁₀, alquenilo C₈₋₉ y alquenilo C₉₋₁₀ son como se definen anteriormente pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

El término “alquinilo C₂₋₁₀” se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El término abarca C≡CH, CH₂C≡CH, C≡C-CH₃, CH₂CH₂C≡CH, C≡CCH₂CH₃, CH₂C≡CCH₃, CH₂CH₂CH₂C≡CH, C≡CCH₂CH₂CH₃, CH₂C≡CCH₂CH₃, CH₂CH₂C≡CCH₃, C≡CC≡CCH₃ y CH₂C≡CC≡CH. También se incluyen variantes ramificadas tales como CH(CH₃)C≡CH. Otros grupos alquinilo, por ejemplo alquinilo C₂₋₉, alquinilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₅, alquinilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₃, alquinilo C₃₋₁₀, alquinilo C₃₋₉, alquinilo C₃₋₈, alquinilo C₃₋₇, alquinilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₅, alquinilo C₃₋₄, alquinilo C₄₋₁₀, alquinilo C₄₋₉, alquinilo C₄₋₈, alquinilo C₄₋₇, alquinilo C₄₋₆, alquinilo C₄₋₅, alquinilo C₅₋₁₀, alquinilo C₅₋₉, alquinilo C₅₋₈, alquinilo C₅₋₇, alquinilo C₅₋₆, alquinilo C₆₋₁₀, alquinilo C₆₋₉, alquinilo C₆₋₈, alquinilo C₇₋₁₀, alquinilo C₇₋₉, alquinilo C₇₋₈, alquinilo C₈₋₁₀, alquinilo C₈₋₉ y alquinilo C₉₋₁₀ son como se definen anteriormente pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

El término “cicloalquilo C₃₋₁₀” se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico completamente saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. El término abarca ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo y ciclodécilo, así como sistemas con puente como biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y adamantilo. Otros grupos cicloalquilo, por ejemplo cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalquilo C₄₋₁₀, cicloalquilo C₄₋₉, cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquilo C₄₋₇, cicloalquilo C₄₋₆, cicloalquilo C₄₋₅, cicloalquilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₅₋₉, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalquilo C₅₋₆, cicloalquilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₆₋₉, cicloalquilo C₆₋₈, cicloalquilo C₆₋₇, cicloalquilo C₇₋₁₀, cicloalquilo C₇₋₉, cicloalquilo C₇₋₈, cicloalquilo C₈₋₁₀, cicloalquilo C₈₋₉ y cicloalquilo C₉₋₁₀ son como se definen anteriormente pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

El término “espirocicloalquilo C₅₋₁₀” se refiere a un grupo cicloalquilo bicíclico en donde los dos anillos se conectan a través de solo un átomo. Los anillos pueden ser diferentes o idénticos. El término abarca espiro[3.3]heptilo. Otros grupos espirocicloalquilo, por ejemplo espirocicloalquilo C₅₋₉, espirocicloalquilo C₅₋₈ y espirocicloalquilo C₅₋₇ son como se definen anteriormente pero contienen diferentes números de átomos de carbono.

El término “anillo heterocíclico de 5 a 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 uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado de N, O, S y B. El término “anillo heterocíclico” es intercambiable con “heterociclilo”. El término abarca pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y homomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de 5-7 miembros típicamente pueden sustituirse con uno o más (p. ej., uno o dos) grupos oxo. Adecuadamente, el tetranilo se sustituya 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 utiliza en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Ejemplos particulares de halo son flúor y cloro, especialmente flúor.

El término “haloalquilo C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., un grupo alquilo C₁, es decir, metilo) como se define anteriormente, que se sustituye con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de halo. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetil y 1,1-difluoroetil.

El término “alcoxi C₁₋₂” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₂ (p. ej., un grupo alquilo C₁, es decir, metilo) como se define anteriormente, unido singularmente a oxígeno. El término abarca metoxi y etoxi.

El término “haloalcoxi C₁₋₂” se refiere a un alcoxi C₁₋₂ como se define anteriormente, que se sustituye con uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de halo. Un ejemplo incluye trifluorometoxi.

5 Como se menciona en la presente memoria, el término “grupo saliente” incluye grupos tales como halo, p. ej., cloro, bromo, yodo, alcanosulfonato, p. ej., metanosulfonato o arenosulfonato, p. ej., para-toluenosulfonato o bencenosulfonato.

10 En las realizaciones y preferencias establecidas más adelante, cuando se indica que los sustituyentes *se sustituyen opcionalmente* en la fórmula (I), dichos sustituyentes se sustituyen opcionalmente 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 realización. Adecuadamente, se pueda unir el sustituyente opcional a un átomo de carbono disponible, lo que significa un átomo de carbono que se une a un átomo de hidrógeno, es decir, un grupo C-H. El sustituyente opcional reemplaza el átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono.

15 El grupo



20 también puede escribirse como



25 En una realización,



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

35 En una realización,



40 representa un anillo 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.

45 Cuando



50 representa imidazol, se pretende que represente

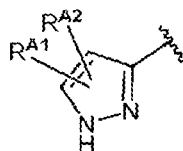


60 en la fórmula (I). Para evitar dudas, el sustituyente R^{A1} y/o R^{A2} (si están presentes) pueden estar unidos a un átomo de carbono o nitrógeno del resto imidazol.

65 Cuando



5 representa pirazol, se pretende que represente



10

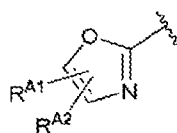
15 en la fórmula (I). Para evitar dudas, el sustituyente R^{A1} y/o R^{A2} (si están presentes) pueden estar unidos a un átomo de carbono o nitrógeno del resto pirazol.

Cuando



20

representa oxazol, se pretende que represente



25

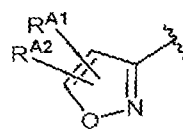
30 en la fórmula (I).

Cuando



35

representa isoxazol, se pretende que represente



40

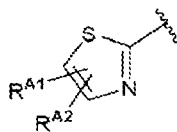
45 en la fórmula (I).

Cuando



50

55 representa tiazol, se pretende que represente



60

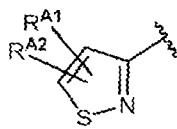
en la fórmula (I).

Cuando

65



5 representa isotiazol, se pretende que represente



10

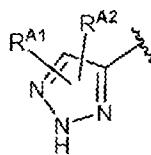
en la fórmula (I).

15 Cuando



20

representa 1,2,3-triazol, se pretende que represente



25

en la fórmula (I).

30

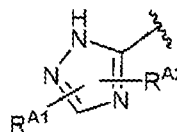
Para evitar dudas, el sustituyente R^{A1} y/o R^{A2} (si están presentes) pueden estar unidos a un átomo de carbono o nitrógeno del resto 1,2,3-triazol.

35 Cuando



40

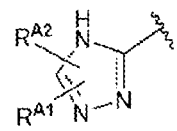
representa 1,2,4-triazol, se pretende que represente



45

y/o

50



55

en la fórmula (I). Para evitar dudas, el sustituyente R^{A1} y/o R^{A2} (si están presentes) pueden estar unidos a un átomo de carbono o nitrógeno del resto 1,2,4-triazol.

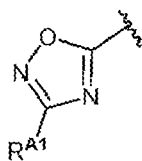
60 Cuando

60

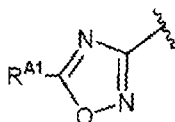


65

representa 1,2,4-oxadiazol, se pretende que represente



y/o

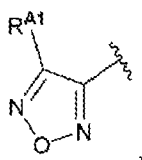


en la fórmula (I).

Cuando



representa 1,2,5-oxadiazol, se pretende que represente

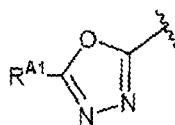


en la fórmula (I).

Cuando



representa 1,3,4-oxadiazol, se pretende que represente

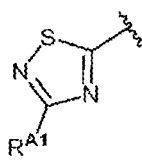


, en la fórmula (I).

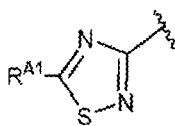
Cuando



representa 1,2,4-tiadiazol, se pretende que represente



y/o

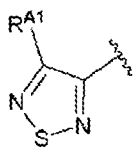


en la fórmula (I).

Cuando



representa 1,2,5-tiadiazol, se pretende que represente

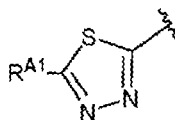


en la fórmula (I).

Cuando



representa 1,3,4-tiadiazol, se pretende que represente

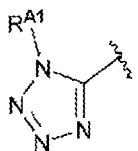


, en la fórmula (I).

Cuando



representa tetrazol, se pretende que represente



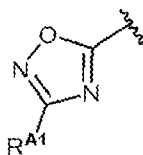
en la fórmula (I).

En una realización,



representa un oxadiazol, en particular 1,2,4-oxadiazol.

Adecuadamente, el 1,2,4-oxadiazol es



En una realización,



representa 1,3,4-oxadiazol.

En una realización,



representa un anillo 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 realización,

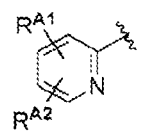


representa un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina.

Cuando



representa piridina, se pretende que represente

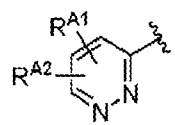


en la fórmula (I).

Cuando



representa piridazina, se pretende que represente

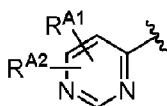


en la fórmula (I).

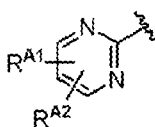
Cuando



representa pirimidina, se pretende que represente



y/o

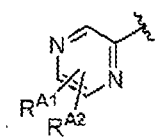


en la fórmula (I).

Cuando



representa pirazina, se pretende que represente

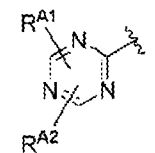


en la fórmula (I).

Cuando



representa triazina, se pretende que represente



en la fórmula (I).

En las representaciones anteriores, cuando un sustituyente no se indica como unido a un átomo de carbono o nitrógeno y, en cambio, se muestra intersectando un enlace doble o simple de un compuesto 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 único tautómero. El experto reconoce que aunque se muestra un único tautómero, el compuesto puede existir como una mezcla de formas tautoméricas. Por tanto, la invención se extiende a todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I).

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

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

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

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

10 En una realización, 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 realización, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en etilo, n-propilo, isopropilo, 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.

15 En una realización, el grupo alquilo es lineal (es decir, n-alquilo). En otra realización, el grupo alquilo se ramifica.

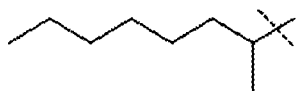
Adecuadamente, R^{A1} es alquilo C_7 en donde el grupo alquilo tiene una configuración lineal, es decir



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

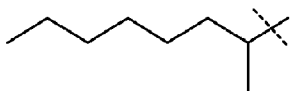


25 Adecuadamente, R^{A1} es alquilo C_8 en donde el grupo alquilo tiene una configuración ramificada. Por ejemplo, el grupo alquilo C_8 ramificado puede ser



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

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



40 En una realización, R^{A1} es $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , en particular $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{4-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{5-10} o $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{5-8} . En una realización, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_{0-6}$ -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 y $-(CH_2)_{0-6}$ -biciclo[2.2.1]heptilo; y en particular se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_{0-6}$ -ciclopentilo, $-(CH_2)_{0-6}$ -ciclohexilo, $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloheptilo, $-(CH_2)_{0-6}$ -ciclooctilo o $-(CH_2)_{0-6}$ -biciclo[2.2.1]heptilo.

45 Adecuadamente, R^{A1} es $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , tal como $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_6 , $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_7 o $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_8 .

50 En una realización, R^{A1} es $-(CH_2)_{1-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , en particular $-(CH_2)_{1-6}$ -cicloalquilo C_{4-10} , $-(CH_2)_{1-6}$ -cicloalquilo C_5 o $-(CH_2)_{1-6}$ -cicloalquilo C_{5-8} . En una realización, R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_{1-6}$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_{0-6}$ -ciclopentilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -ciclohexilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -cicloheptilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -ciclooctilo y $-(CH_2)_{1-6}$ -biciclo[2.2.1]heptilo; y en particular es $-(CH_2)_{1-6}$ -ciclopentilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -ciclohexilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -cicloheptilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -ciclooctilo o $-(CH_2)_{1-6}$ -biciclo[2.2.1]heptilo.

55 En una realización, el grupo cicloalquilo C_{3-10} se fusiona con un anillo fenilo donde el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más (tales como uno, dos o tres, p. ej., dos) átomos de halo. Adecuadamente, cicloalquilo C_{3-10} es un grupo cicloalquilo C_5 . Adecuadamente, el grupo fenilo se sustituye con uno o más (tales como uno, dos o tres, p. ej., dos) átomos de halo y, más adecuadamente, el uno o más (tales como dos) átomos de halo son cloro.

60 En una realización, R^{A1} es $-(CH_2)_{0-6}$ -espirocicloalquilo C_{5-10} , en particular $-(CH_2)_{0-6}$ -espiro[3.3]heptilo. Adecuadamente, R^{A1} es $-(CH_2)_{1-6}$ -espirocicloalquilo C_{5-10} .

65

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

5 Adecuadamente, R^{A1} es $-(CH_2)_{0-2}$ -fenilo tal como $-(CH_2)_{1-2}$ -fenilo. En una realización, R^{A1} es fenilo. En otra realización, R^{A1} es CH_2 -fenilo. En otra realización, R^{A1} es $(CH_2)_2$ -fenilo. Más adecuadamente, R^{A1} es fenilo o $-CH_2$ -fenilo.

En una realización, R^{A1} es O-arilo, p. ej., O-fenilo.

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

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

En una realización, R^{A1} no se sustituye.

15 En una realización, R^{A1} se sustituye con uno o más tales como uno, dos, tres, cuatro o cinco, p. ej., un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, OG^1 , $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5 , $(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 5-7 miembros en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5-7 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ; en donde dos grupos alquilo que se unen al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; o R^{A1} se sustituye opcionalmente con un anillo fenilo que se sustituye opcionalmente con haloalquilo C_{1-2} , haloalcoxi C_{1-2} o uno o más átomos de halo.

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

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

35 En una realización, R^{A1} se sustituye con un sustituyente. En otra realización, R^{A1} se sustituye con dos sustituyentes. En otra realización, R^{A1} se sustituye con tres sustituyentes. En otra realización, R^{A1} se sustituye con cuatro sustituyentes. En otra realización, R^{A1} se sustituye con cinco sustituyentes en particular cuando el sustituyente es halo. Adecuadamente, R^{A1} se sustituye con uno o tres sustituyentes.

40 En una realización, R^{A1} se sustituye con halo, p. ej., fluoro, cloro o bromo. En una segunda realización, R^{A1} se sustituye con alquilo C_{1-6} , p. ej., metilo. En una tercera realización, R^{A1} se sustituye con haloalquilo C_{1-6} , p. ej., CF_3 . En una cuarta realización, R^{A1} se sustituye con hidroxilo. En una quinta realización, R^{A1} se sustituye con ciano. En una sexta realización, R^{A1} se sustituye con OG^1 . En una séptima realización, R^{A1} se sustituye con $S(O)_{0-2}G^1$. En una octava realización, R^{A1} se sustituye con SF_5 . En una novena realización, R^{A1} se sustituye con $(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo C_{3-7} en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} . En una décima realización, R^{A1} se sustituye con heterociclilo de 5-7 miembros tal como pirrolidinilo, en donde dicho heterociclilo de 5-7 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} .

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

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

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

En una realización, R^{A1} se sustituye con cicloalquilo C_{3-7} , p. ej., ciclopentilo. En una segunda realización, R^{A1} se sustituye con CH_2 cicloalquilo C_{3-7} . En una tercera realización, R^{A1} se sustituye con $(CH_2)_2$ cicloalquilo C_{3-7} , p. ej., CH_2CH_2 ciclopropilo. En una cuarta realización, R^{A1} se sustituye con $(CH_2)_3$ cicloalquilo C_{3-7} .

65 En una realización, R^{A1} se sustituye con $(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo C_{3-7} en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} no se sustituye.

En una realización, R^{A1} se sustituye con $(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo C_{3-7} en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} se sustituye con uno o más (tal como uno, dos o tres, p. ej., uno) grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} .

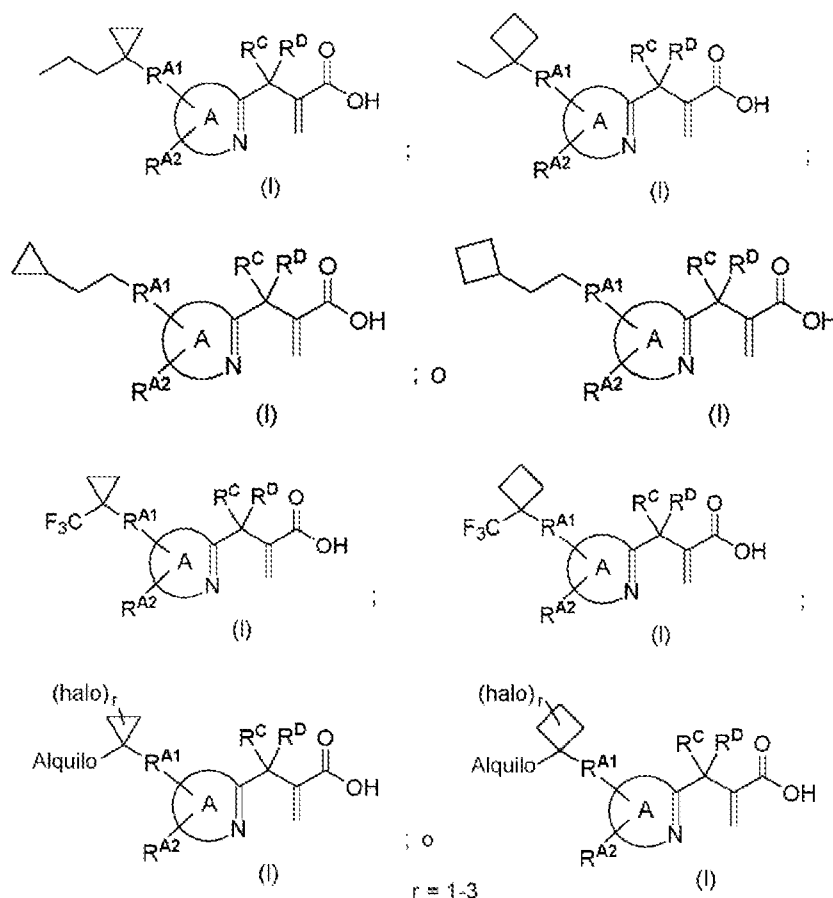
Adecuadamente, el sustituyente es halo, p. ej., fluoro. Alternativamente, el sustituyente es alquilo C_{1-3} tal como metilo, etilo o n-propilo, p. ej., n-propilo. Alternativamente, el sustituyente es haloalquilo C_{1-3} tal como CF_3 .

En una realización, R^{A1} se sustituye con cicloalquilo C_3 en donde dicho cicloalquilo C_3 se sustituye con haloalquilo C_{1-3} tal como CF_3 .

En otra realización, R^{A1} se sustituye con cicloalquilo C_3 en donde dicho cicloalquilo C_3 se sustituye con n-propilo.

En otra realización, R^{A1} se sustituye con $(CH_2)_2$ cicloalquilo C_3 .

Adecuadamente, se forma uno de los siguientes restos:



El experto en la técnica podrá considerar fácilmente otras variaciones con diferentes disposiciones y número de átomos de carbono.

Cuando R^{A1} se sustituye con heterociclilo de 5 a 7 miembros, adecuadamente, R^{A1} es fenilo. En esta realización, el heterociclilo de 5-7 miembros se conecta adecuadamente a R^{A1} a través de un heteroátomo (tal como N) presente en el heterociclilo de 5-7 miembros. Adecuadamente, el heterociclilo de 5 a 7 miembros es pirrolidinilo y el pirrolidinilo se conecta a R^{A1} (p. ej., fenilo) a través del átomo de nitrógeno.

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

En otra realización, R^{A1} se sustituye con un anillo fenilo que se sustituye opcionalmente 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, p. ej., un átomo de halo (p. ej., bromo, cloro y/o fluoro).

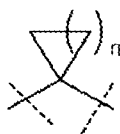
Adecuadamente, R^{A1} se sustituye con un grupo alquilo C_{1-6} , p. ej., n-butilo. Alternativamente, R^{A1} se sustituye con un grupo OG^1 en donde, adecuadamente, G^1 es alquilo C_{1-6} , p. ej., n-butilo. Alternativamente, R^{A1} se sustituye con dos

grupos alquilo, p. ej., alquilo C₁₋₆, p. ej., alquilo C₁₋₂, tal como dos grupos metilo, que se unen al mismo átomo de carbono, se unen opcionalmente para formar un cicloalquilo C₃₋₇, tal como un anillo de ciclopropilo, y R^{A1} se sustituye además con un átomo de halo tal como bromo. Adecuadamente, en estas realizaciones, R^{A1} es -(CH₂)₀₋₁-fenilo. Más adecuadamente, el anillo fenilo se sustituye en la posición para.

En una realización, R^{A1} se sustituye opcionalmente con uno o más tales como uno, dos, tres o cuatro, p. ej., un(os) sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en halo (p. ej., fluoro o cloro), alquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂ (p. ej., CF₃), hidroxi, ciano, O(alquilo C₁₋₂) y S(O)₂alquilo C₁₋₂. Adecuadamente, R^{A1} se sustituye con alquilo C₁ (es decir, metilo), fluoro o cloro.

En otra realización, R^{A1} se sustituye opcionalmente con dos grupos alquilo tales como alquilo C₁₋₆, por ejemplo alquilo C₁₋₂, en donde los grupos alquilo se unen al mismo átomo de carbono en R^{A1} y se unen para formar un grupo cicloalquilo C₃₋₇. Adecuadamente, los dos grupos alquilo son grupos alquilo presentes en los sustituyentes de R^{A1} alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u OG¹ (es decir, grupos G1 alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆).

Cuando R^{A1} se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₆ y dos grupos alquilo que se unen al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₇, se forman grupos de la siguiente estructura:

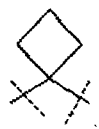


en donde n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4 y 5. Adecuadamente, n es 3.

Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C₃₋₇ es un grupo cicloalquilo C₃:



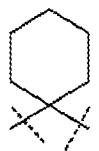
Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C₃₋₇ es un grupo cicloalquilo C₄:



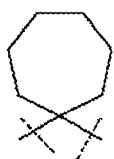
Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C₃₋₇ es un grupo cicloalquilo C₅:



Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C₃₋₇ es un grupo cicloalquilo C₆:



Adecuadamente, el grupo cicloalquilo C₃₋₇ es un grupo cicloalquilo C₇:



Más adecuadamente, el grupo cicloalquilo C₃₋₇ es un grupo cicloalquilo C₃₋₄.

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

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

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

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

Adecuadamente, cuando R^{A1} es alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -espirocicloalquilo C_{5-10} y $-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, R^{A1} se sustituye opcionalmente 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} , hidroxilo, ciano, OG^1 , $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5 , $(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 5-7 miembros, en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5-7 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ; en donde dos grupos alquilo que se unen al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; en donde el grupo cicloalquilo C_{3-10} se fusiona opcionalmente con un anillo fenilo, donde el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halo.

Adecuadamente, cuando R^{A1} es alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -espirocicloalquilo C_{5-10} y $(CH_2)_{0-6}$ -arilo, R^{A1} se sustituye opcionalmente 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} , hidroxilo, ciano, OG^1 y $S(O)_{0-2}G^1$, en donde dos grupos alquilo que se unen al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; o R^{A1} se sustituye opcionalmente con un anillo fenilo que se sustituye opcionalmente con haloalquilo C_{1-2} , haloalcoxi C_{1-2} o uno o más (tales como uno, dos, tres o cuatro, p. ej., uno) átomos de halo.

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

En una realización, G^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-6} o fenilo que se sustituye opcionalmente con uno o más (tal como uno, dos o tres, p. ej., uno) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2} , haloalquilo C_{1-2} , hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C_{1-2} y haloalcoxi C_{1-2} .

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

En una realización, R^{A2} no se sustituye.

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

En una realización, R^{A2} es alquilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-4} , p. ej., n-butilo.

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

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

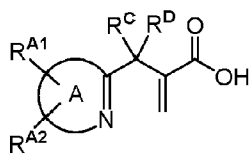
En una realización, R^C es H. En una segunda realización, R^C es alquilo C_{1-2} , p. ej., metilo. En una tercera realización, R^C es hidroxilo. En una cuarta realización, R^C es fluoro. En una quinta realización, R^C es alcoxi C_{1-2} , p. ej., OMe.

En una realización, R^D es H. En una segunda realización, R^D es alquilo C_{1-2} , p. ej., metilo. En una tercera realización, R^D es hidroxilo. En una cuarta realización, R^D es fluoro. En una quinta realización, R^D es alcoxi C_{1-2} , p. ej., OMe.

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

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

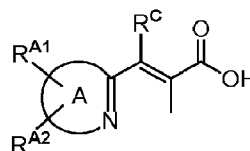
En la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es:



o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

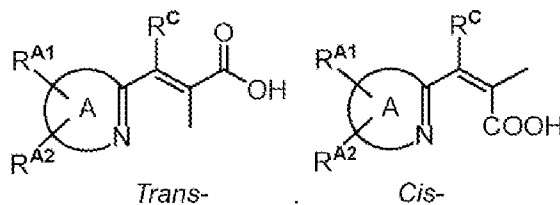
Una variante del compuesto de fórmula (I) que no forma parte de la invención es:



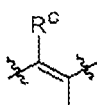
o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde A, R^{A1} , R^{A2} y R^C son como se definen en otra parte de la presente memoria. El doble enlace carbono-carbono de esta estructura se denomina “endo”.

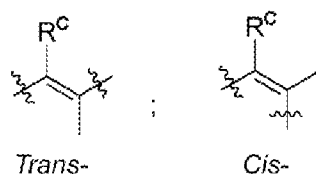
En la variante *endo*, el doble enlace puede ser *cis* o *trans* de modo que queden cubiertos los dos restos siguientes:



Similarmente, como se usa en la presente memoria, la siguiente estructura:



abarca los isómeros *cis* y *trans*:



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

Típicamente, p. ej., como se muestra en la sección Ejemplos biológicos, los compuestos de fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *exo* son más potentes (p. ej., tienen una IC_{50} más baja, una EC_{50} más baja y/o una $E_{m\acute{a}x.}$ más alta en los ensayos descritos en la presente memoria) que los compuestos equivalentes de la variante de fórmula (I) en la que el doble enlace carbono-carbono es *endo*.

Las variantes de los compuestos de fórmula (I) en las que el doble enlace carbono-carbono es *endo* pueden obtenerse generalmente mediante isomerización a partir de compuestos de fórmula (I) en los que el doble enlace carbono-carbono es *exo* y dicha isomerización puede ocurrir en ensayos *in vitro* o *in vivo* después de la administración del compuesto *exo* de la invención. 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 del compuesto *endo* y *exo* resultante. En algunos casos, la mezcla de isómeros *endo* y *exo* puede contribuir a la actividad observada en un ensayo particular. Adecuadamente, los compuestos de fórmula (I), en los que el doble enlace carbono-carbono es *exo*, son estables a la isomerización.

El número 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, p. ej., 6-10, 7-10 u 8-10.

En una realización, R^{A2} está ausente y el número total de átomos de carbono en el grupo R^{A1} , incluido cualquier sustituyente opcional, es 7-12 u 8-12, o 6-10, 7-10 u 8-10.

Cuando



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



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



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

En una realización, el compuesto de 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 del mismo.

En una realización, el compuesto de 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-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;

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

5 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;

10 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;

15 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

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

20 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;

25 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;

30 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;

35 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;

40 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;

45 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;

50 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;

55 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;

60 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;

65 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;
- 5 ácido 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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;
- 40 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;
- 45 ácido 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;
- 50 ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((3-(dispiro[3.1.3⁶.1⁴]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- 55 ácido 2-((3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- 60 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 del mismo.
- 65 En una realización, 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;
- 5 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;
- 10 ácido 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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;
- 40 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;
- 45 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;
- 50 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;
- 55 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;
- 60 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;
- 65 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;

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

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

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

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

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

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

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

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

20 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;

25 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;

30 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;

35 o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

40 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;

45 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;

50 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;

55 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;

60 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;

65 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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;
- 40 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;
- 45 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;
- 50 ácido 2-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico; ácido 3-metil-2-metilen-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;
- 55 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;
- 60 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;
- 65 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;

sal de 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 del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, 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 del mismo.

En una realización, 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 del mismo.

En una realización, se proporciona la sal de trometamina de un compuesto de fórmula (I). En una realización particular, se proporciona la sal de trometamina del ejemplo 1.

La sal de trometamina del ejemplo 1 puede existir en forma de un sólido cristalino. La sal de trometamina se preparó como se describe en los ejemplos y los datos caracterizadores se muestran en las figuras 1-3.

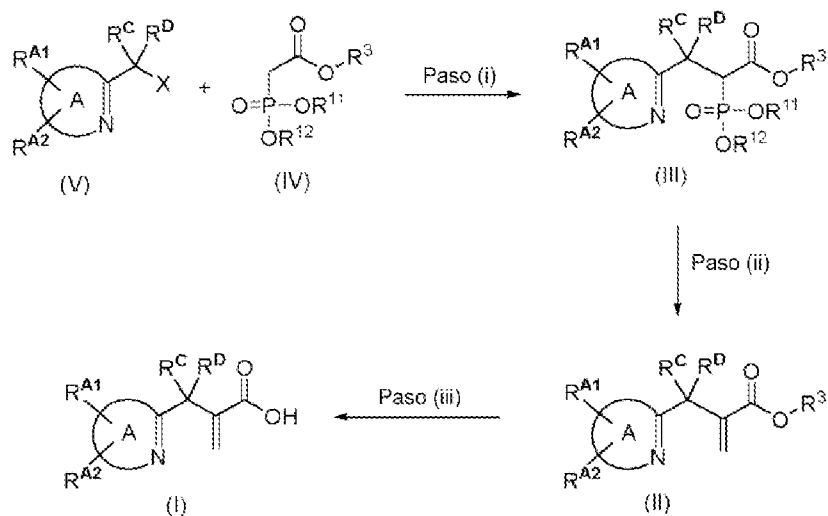
Por lo tanto, en una realización, se proporciona una sal de trometamina del Ejemplo 1 en forma cristalina, y en particular en una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con al menos uno (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o 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 ($\pm$ 0,2 grados, valores de 2-theta). Los picos particularmente característicos de la forma cristalina de la sal de trometamina del Ejemplo 1 se seleccionan de picos en 12,9, 17,0, 19,9, 20,1, 23,0 y 23,4 ($\pm$ 0,2 grados, valores de 2-theta) y, por lo tanto, adecuadamente, al menos uno (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis) picos se seleccionan de los picos en 12,9, 17,0, 19,9, 20,1, 23,0 y 23,4 ($\pm$ 0,2 grados, valores de 2 theta).

Se encontró que la forma cristalina de la sal de trometamina del ejemplo 1 tenía buena estabilidad física como lo demuestran los análisis por TGA y DSC.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos generales descritos en la presente memoria. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se describe en los ejemplos, véanse, por ejemplo, los Procedimientos generales A y B, o mediante métodos análogos a los mismos, o mediante otros métodos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando las rutas establecidas en los siguientes esquemas.

Esquema 1: Síntesis de ciertos compuestos de fórmula (I)



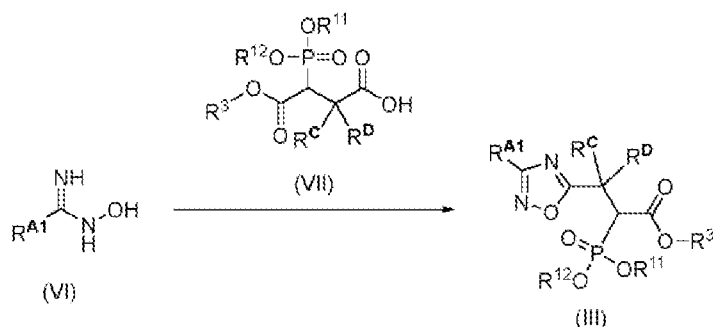
A, R^{A1} , R^{A2} , R^C y R^D se definen en otra parte de la presente memoria.

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

Paso (ii): los compuestos de fórmula (III) experimentan una reacción de condensación con formaldehído o un equivalente de formaldehído del mismo, p. ej., paraformaldehído, para dar ésteres α,β -insaturados de fórmula (II).

Paso (iii): los compuestos de fórmula (II) se hidrolizan en condiciones de hidrólisis ácida o básica estándar, p. ej., TFA en DCM cuando R^3 es terc-butilo, para dar el compuesto de fórmula (I).

Esquema 2: Síntesis de ciertos compuestos de 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 de la presente memoria y R^{A2} está ausente. Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar amidoxima (VI) con ácido (VII) en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU y una base tal como DIPEA.

Se puede acceder a los compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (III) como se describe en el esquema 1.

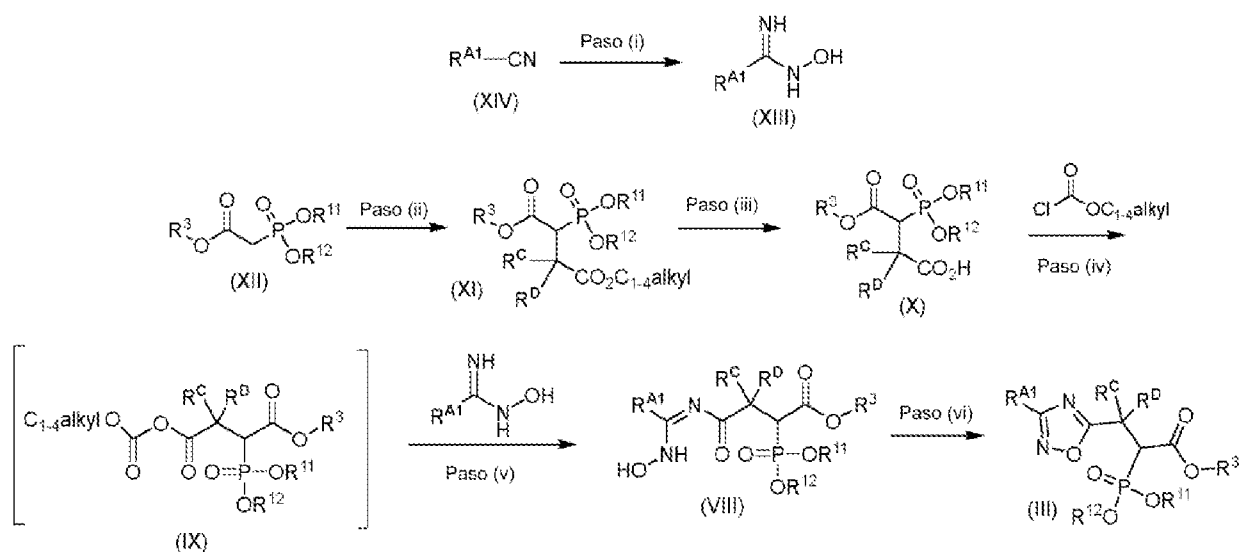
Esquema 3: Síntesis de ciertos compuestos de fórmula (III)

5

10

15

20



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 de la presente memoria y R^{A2} está ausente. Ciertos compuestos de fórmula (III) se pueden preparar en 6 pasos a partir de fosonoacetatos de fórmula (XII) y nitrilos de fórmula (XIV) disponibles comercialmente.

25

Paso (i): se puede acceder a las amidoximas de fórmula (XIII) haciendo reaccionar nitrilo (XIV) con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, tal como NaHCO_3 , en un disolvente, tal como isopropanol.

30

Paso (ii): se puede acceder a los compuestos de fórmula (XI) haciendo reaccionar fosonato (XII) con un éster apropiado que posea un grupo saliente en condiciones básicas, tales como en presencia de NaH en tetrahidrofurano.

35

Paso (iii): se puede acceder a los ácidos carboxílicos de fórmula (X) mediante hidrólisis del éster en compuestos de fórmula (XI), tal como en condiciones básicas, por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M en tetrahidrofurano.

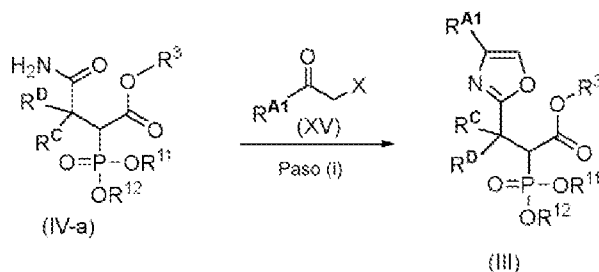
40

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

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

Esquema 4: Síntesis de ciertos compuestos de fórmula (III)

45



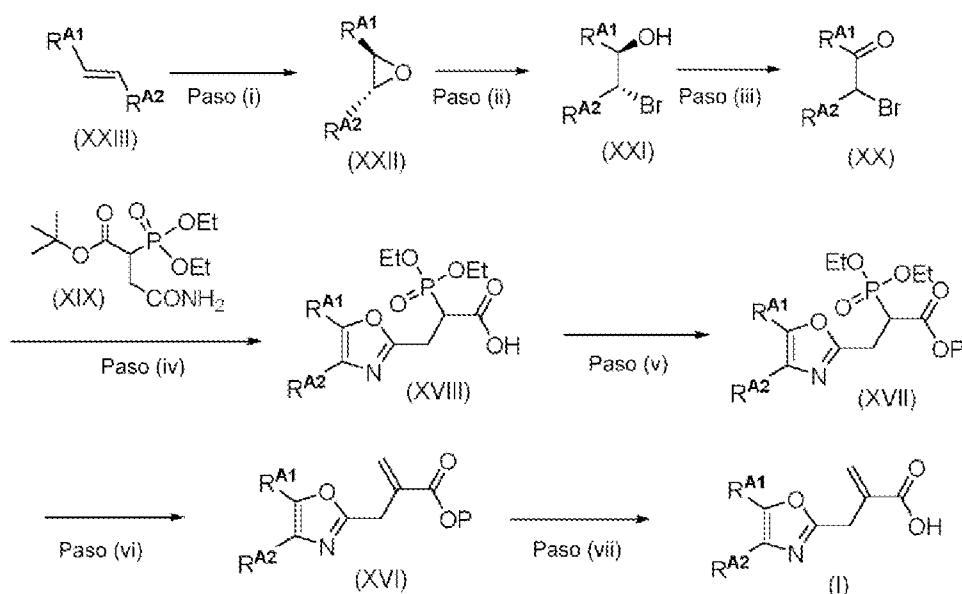
55

Se puede acceder a los compuestos de fórmula (III) en un paso haciendo reaccionar juntos compuestos de fórmula (IV-a) y compuestos de 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 de la presente memoria.

60

Esquema 5: Síntesis de ciertos compuestos de fórmula (I)

65



R^{A1} y R^{A2} son como se definen en otra parte de la presente memoria y P es un grupo protector ácido carboxílico, tal como para-metoxibencilo o terc-butilo. Esta síntesis tiene una utilidad particular para compuestos de fórmula (I) en donde R^{A2} es distinto de ausente.

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

Paso (ii): los epóxidos de fórmula (XXII) experimentan una apertura del anillo nucleófilo, p. ej., usando HBr en THF, para dar haloalcoholes de fórmula (XXI).

Paso (iii): la oxidación del alcohol en compuestos de fórmula (XXI) en condiciones conocidas por el experto en la técnica (tales como DMP en DCM) proporciona cetonas de fórmula (XX).

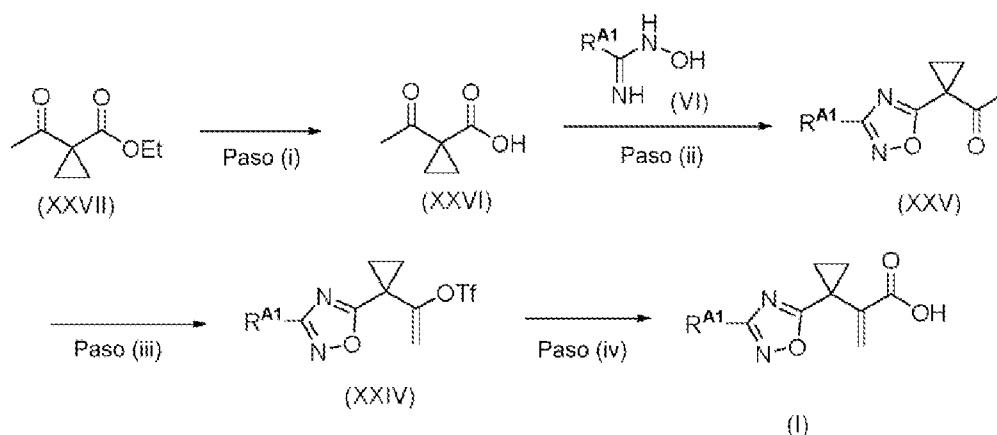
Paso (iv): la reacción de cetonas de fórmula (XX) con amidas de fórmula (XIX), seguida de hidrólisis *in situ* proporciona ácidos de fórmula (XVIII). Después del calentamiento, el éster de terc-butilo se hidroliza y es necesario el paso (v). Si el paso (iv) se realiza a temperatura ambiente, el éster de terc-butilo permanece intacto, el paso (v) no es necesario y P es terc-butilo.

Paso (v): la protección de ácidos de fórmula (XVIII) usando un grupo protector ácido carboxílico estándar (p. ej., para-metoxibencilo) da compuestos de fórmula (XVII).

Paso (vi): la olefinación con eliminación de fosfato de dietilo, usando las condiciones descritas en otra parte de la presente memoria, proporciona compuestos de fórmula (XVI).

Paso (vii): la eliminación del grupo protector P en condiciones conocidas por el experto en la técnica proporciona compuestos de fórmula (I).

Esquema 6: Síntesis de ciertos compuestos de fórmula (I)



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

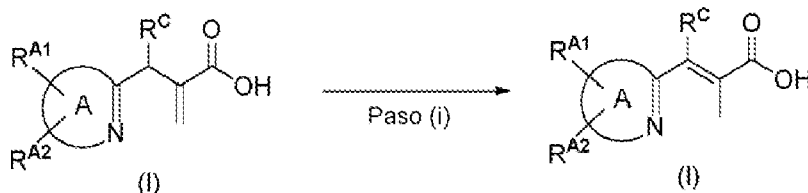
Paso (i): la hidrólisis del éster (XXVII), p. ej., en condiciones alcalinas, tales como NaOH acuoso, proporciona ácidos de fórmula (XXVI).

Paso (ii): el acoplamiento del ácido (XXVI) con compuestos de fórmula (VI) proporciona compuestos de fórmula (XXV).

Paso (iii): la triflación de la cetona en compuestos de fórmula (XXV) en condiciones estándar (tales como una base fuerte, p. ej., LDA, y un agente triflante, p. ej., Tf_2NPh) proporciona triflatos de vinilo de fórmula (XXIV).

Paso (iv): los triflatos de vinilo de fórmula (XXIV) pueden convertirse en ácidos carboxílicos insaturados de fórmula (I) en condiciones de carbonilación catalizada por metal, tales como un catalizador de fosfina de paladio en presencia de CO, seguida de hidrólisis (tal como hidrólisis básica, p. ej., K_2CO_3 acuoso, seguida de acidificación) para dar los compuestos de fórmula (I).

Esquema 7: Síntesis de variantes endo de los compuestos de fórmula (I)

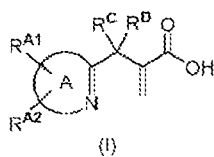


en donde R^{A1} , R^{A2} , A y R^C se definen en otra parte de la presente memoria.

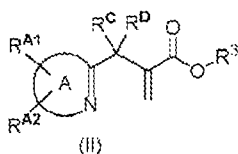
Paso (i): se pueden obtener variantes *endo* de los compuestos de fórmula (I) mediante isomerización de compuestos de fórmula (I) en condiciones básicas, por ejemplo, usando una base orgánica tal como dietilamina. El experto en la técnica conocerá otras bases orgánicas adecuadas para la reacción.

El experto en la técnica apreciará que se pueden usar grupos protectores en todo el esquema sintético descrito anteriormente para proporcionar 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 GM Wuts, publicado por John Wiley & Sons Inc; 4.^a edición revisada, 2006, ISBN-10: 0471697540. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen terc-butoxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), acetilo (Ac), bencilo (Bn) y para-metoxibencilo (PMB). Ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen acetilo (Ac), metoximetilo (MOM), para-metoxibencilo (PMB), bencilo, terc-butilo, metilo, etilo, tetrahidropiranilo (THP) y éteres y ésteres de sililo (tales como trimetilsililo (TMS), éteres y ésteres de tercbutildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililoximetilo (TOM) y triisopropilsililo (TIPS).

Por lo tanto, en una realización se proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I):



o una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hidrolizar el resto éster en un compuesto de fórmula (II):

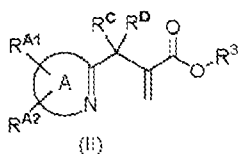


o una sal del mismo, en donde

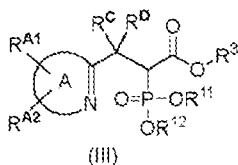


R^{A1} , R^{A2} , R^C , R^D y R^3 se definen en otra parte de la presente memoria.

En una realización se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (II):



o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



o una sal del mismo;

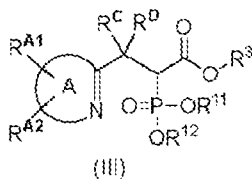
con formaldehído o un equivalente del mismo,

en donde

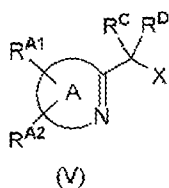


R^{A1} , R^{A2} , R^C , R^D , R^3 , R^{11} y R^{12} se definen en otra parte de la presente memoria.

En una realización se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (III):

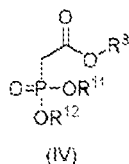


o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



o una sal del mismo;

con un compuesto de fórmula (IV):



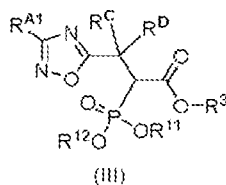
o una sal del mismo;

en donde

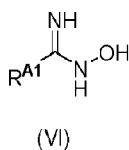


R^{A1} , R^{A2} , R^C , R^D , R^3 , R^{11} , R^{12} y X se definen en otra parte de la presente memoria.

En una realización se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (III):

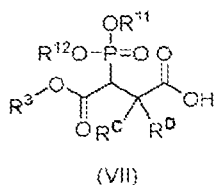


o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



o una sal del mismo;

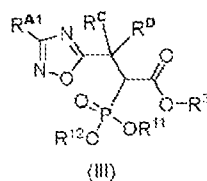
con un compuesto de fórmula (VII):



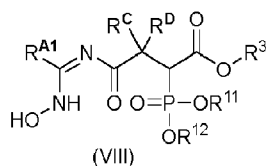
o una sal del mismo;

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

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (III):



o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):

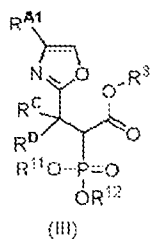


o sal del mismo,

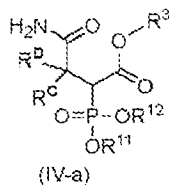
con una base tal como Cs_2CO_3 ;

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

En una realización se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (III):

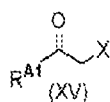


o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV-a):



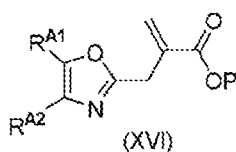
o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (XV):

o una sal del mismo;



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

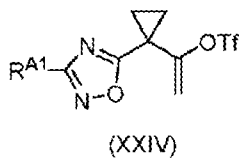
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende desproteger un compuesto de fórmula (XVI):



o una sal del mismo;

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

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV):

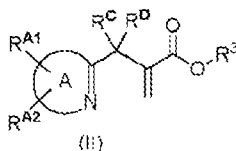


o una sal del mismo;

con monóxido de carbono en presencia de un catalizador metálico, tal como un catalizador de paladio, seguido de hidrólisis (tal como hidrólisis básica, p. ej., K_2CO_3 acuoso, seguida de acidificación) para dar los compuestos de fórmula (I);

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

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (II):

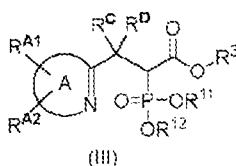


o una sal del mismo, en donde



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

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (III):

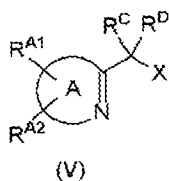


o una sal del mismo, en donde R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} que no es metilo, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -espirocicloalquilo C_{5-10} , $-(CH_2)_{0-60}$ -arilo y O-arilo, y en donde R^{A1} se sustituye opcionalmente como se define en otra parte en la presente memoria; y



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

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (V):

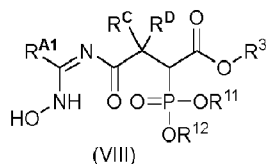


o una sal del mismo, en donde



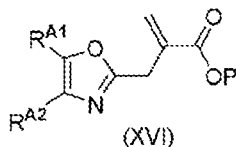
R^{A1} , R^{A2} , R^C , R^D y X se definen en otra parte de la presente memoria.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (VIII):



o una sal del mismo, 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 memoria.

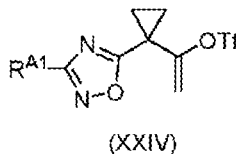
En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (XVI):



o una sal del mismo;

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

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (XXIV): o una sal del mismo;



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

Ciertos compuestos nuevos pueden usarse en la síntesis de compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, en una realización, 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 farmacéuticamente aceptable, y/o solvato del mismo.

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

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

En otra realización, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los intermedios 86 a 151; o una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable, y/o solvato del mismo.

- 5 En otra realización, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los intermedios 152 a 223; o una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable, y/o solvato del mismo.

10 En una realización, el peso molecular del compuesto de fórmula (I) es de 150 Da-500 Da, especialmente de 200 Da-350 Da.

Se apreciará que, para uso en terapia, las sales de los compuestos de fórmula (I) deberían ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables 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 farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas, p. ej., 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 lo tanto, en una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de ácido libre. Cuando el compuesto contiene un grupo básico además del ácido libre, puede ser zwitteriónico.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, se pueden solvatar opcionalmente, p. ej., como hidratos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (p. ej., hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (p. ej., agua). Adecuadamente, el compuesto de fórmula (I) no es un solvato.

Debe entenderse que la presente invención abarca isómeros de compuestos de fórmula (I), específicamente todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y mezclas de las mismas (p. ej., mezclas racémicas). Cuando están presentes centros quirales adicionales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los diastereoisómeros posibles, incluidas las mezclas de los mismos. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse unas de otras mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

La presente invención también incluye todas las formas isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria, ya sea en una forma (i) en donde todos los átomos de un número atómico dado tienen un número másico (o mezcla de números másicos) que predomina en la naturaleza (denominada en la presente memoria 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 másico diferente del número másico de átomos que predomina en la naturaleza (denominada en la presente memoria “forma isotópica variante no natural”). Se entiende que un átomo puede existir naturalmente como una mezcla de números másicos. La expresión “forma isotópica variante no natural” también incluye realizaciones en las que la proporción de un átomo de un número atómico dado que tiene un número másico que se encuentra menos comúnmente en la naturaleza (denominado en la presente memoria “isótopo poco común”) ha aumentado en relación con la que ocurre naturalmente, p. ej., a un nivel de >20 %, >50 %, >75 %, >90 %, >95 % o >99 % en número de átomos de ese número atómico (denominándose esta última realización “forma variante isotópicamente enriquecida”). La expresión “forma isotópica variante no natural” también incluye realizaciones en las que la proporción de un isótopo poco común se ha reducido en relación con la que se produce de forma natural. Las formas isotópicas pueden incluir formas radiactivas (es decir, incorporan radioisótopos) y formas no radiactivas. Las formas radiactivas típicamente serán formas variantes enriquecidas isotópicamente.

Por lo tanto, una forma isotópica variante no natural de un compuesto puede contener uno o más isótopos artificiales o poco comunes, tales como deuterio (^2H 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), flúor-18 (^{18}F), yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I) en uno o más átomos o puede contener una proporción mayor 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 fármacos y/o sustratos en los tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin debido a su facilidad de incorporación y detección. Las formas isotópicas variantes no naturales que incorporan deuterio, es decir, ^2H o D, pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas debido a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Además, se pueden preparar formas isotópicas variantes no naturales que incorporan 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 realización, los compuestos de fórmula (I) se proporcionan en una forma isotópica natural. En una realización, los compuestos de fórmula (I) se proporcionan en una forma isotópica variante no natural. En una realización específica, la forma isotópica variante no natural es una forma en la que se incorpora deuterio (es decir, ^2H o D) donde se especifica hidrógeno en la estructura química en uno o más átomos de un compuesto de fórmula (I). En una realización, los átomos de los compuestos de fórmula (I) están en una forma isotópica que no es radiactiva. En una realización, uno o más átomos de los compuestos de fórmula (I) están en una forma isotópica que es radiactiva. Adecuadamente, los isótopos radiactivos son isótopos estables. Adecuadamente, la forma isotópica variante no natural es una forma farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde un único átomo del compuesto existe en una forma isotópica variante no natural. En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde dos o más átomos existen en una forma isotópica variante no natural.

Las formas variantes isotópicas no naturales generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos descritos en la presente memoria, p. ej., procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos para preparar formas isotópicas naturales. Por lo tanto, se podrían preparar formas variantes isotópicas no naturales usando reactivos variantes isotópicamente apropiados (o marcados) en lugar de los reactivos normales empleados en los ejemplos. Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados a utilizarse en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo con una pureza de al menos el 60 %, más adecuadamente con una pureza de al menos el 75 % y preferiblemente con una pureza de al menos el 85 %, especialmente con una pureza de al menos el 98 % (los % se basan en peso por peso). Se pueden usar preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Indicaciones terapéuticas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en terapia, 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 más adelante, el compuesto de fórmula (I) del Ejemplo 1 redujo la liberación de citocinas más eficazmente que el itaconato de 4-octilo y el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, como lo demuestran los valores de la IC_{50} más bajos. Este compuesto también activó el NRF2 de manera más potente y con mayor eficacia que el itaconato de 4-octilo y el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, al tiempo que demostró una estabilidad mejorada en hepatocitos criopreservados tanto de ratón como de humanos. Otros compuestos ilustrativos de fórmula (I) redujeron la liberación de citocinas más eficazmente que el itaconato de 4-octilo y el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, como lo demuestran los valores de la IC_{50} más bajos, y/o activaron el NRF2 de manera más potente y con mayor eficacia que el itaconato de 4-octilo y el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, al tiempo que demostraron una estabilidad mejorada en hepatocitos criopreservados tanto de ratón como de humanos. Las citocinas son mediadores importantes de la inflamación y las enfermedades inmunomediadas, como lo demuestra el beneficio terapéutico que brindan los anticuerpos dirigidos a ellas.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, para uso como medicamento. En la presente memoria también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicha composición farmacéutica contiene el compuesto de fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, para 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 fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, en la fabricación 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 fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria.

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

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una realización de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una realización 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 fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria.

5 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, para uso en la prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una realización de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para prevenir una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una realización 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 fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria. En una realización de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria. En una realización de la invención se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria.

25 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una realización de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable. En una realización 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 fórmula (I) o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria.

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

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

En una realización, 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 crónica en placa, eritrodérmica, pustulosa, guttata, inversa y ungueal), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, que incluye bronquitis crónica y enfisema), insuficiencia cardíaca (incluida insuficiencia ventricular izquierda), infarto de miocardio, angina de pecho, otros trastornos relacionados con la aterosclerosis y/o la aterotrombosis (incluidas la enfermedad vascular periférica y el accidente cerebrovascular isquémico), una enfermedad mitocondrial y neurodegenerativa (tal como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la retinitis pigmentosa o la encefalomiopatía mitocondrial), retinopatía paraneoplásica autoinmunitaria, rechazo de trasplantes (incluidas las formas mediadas por anticuerpos y mediadas por células T), esclerosis múltiple, mielitis transversa, lesión por isquemia-reperfusión (p. ej., durante una cirugía electiva tal como la derivación cardiopulmonar para injerto de derivación de arteria coronaria u otra cirugía cardíaca, después de una intervención coronaria percutánea, después del tratamiento de un infarto agudo de miocardio con elevación del ST o un accidente cerebrovascular isquémico, un trasplante de órgano o un síndrome compartimental agudo), daño genómico inducido por AGE, enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), colangitis esclerosante primaria (CEP), síndrome de superposición de CEP-hepatitis autoinmunitaria, enfermedad del hígado graso no alcohólico (esteatohepatitis no alcohólica), reumática, granuloma anular, lupus eritematoso cutáneo (LEC), lupus eritematoso sistémico (LES), 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 la miocarditis por hipersensibilidad), eccema, sarcoidosis, eritema nudoso, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, trastornos asociados a anticuerpos MOG (glucoproteína de oligodendrocitos de mielina) (incluido MOG-EM), neuritis óptica, CLIPPERS (inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino que responde a los esteroides), esclerosis mielinoclastica 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 inicio juvenil), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, penfigoide (incluido penfigoide ampolloso, penfigoide de las membranas mucosas, penfigoide cicatricial, herpes gestacional o penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial ocular), enfermedad lineal por IgA, enfermedad de Behçet, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture,

enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré y sus subtipos (incluida la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, AIDP, neuropatía axonal motora aguda (AMAN, por sus siglas en inglés), neuropatía axonal sensorial y motora aguda (AMSAN, por sus siglas en inglés), variante faríngea-cervical-braquial, variante de 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 por IgA, púrpura de Henoch-Schonlein, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), síndrome de Evans, cistitis intersticial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, morfea, miastenia gravis (incluidas las variantes positivas y seronegativas 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, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), arteritis de Takayasu, poliarteritis nudosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis con poliangeitis (GPA; anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (EGPA; anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss), poliarteritis/poliangeitis microscópica, vasculitis urticarial hipocomplementémica, vasculitis por hipersensibilidad, crioglobulinemia, tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger), vasculitis, vasculitis leucocitoclástica, vitiligo, encefalomiелitis diseminada aguda, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, esclerosis concéntrica de Baló o enfermedad de Marburg, neumonía organizada criptogénica (antes conocida como neumonía organizada por bronquiолitis obliterante), enfermedad de Canavan, síndrome vasculítico del sistema nervioso central, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), retinopatía diabética, leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe), enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (incluidas las formas aguda y crónica, así como la EICH intestinal), infección o complicación por hepatitis C (VHC), infección o complicación por el virus del herpes simple, infección o complicación por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), liquen plano, amiotrofia monomérica, fibrosis quística, hipertensión arterial pulmonar (HAP, incluida la HAP idiopática), sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, 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 la vena central de la retina (OVCR), degeneración macular (incluida la degeneración macular seca y/o húmeda relacionada con la edad, DMAE), inflamación posoperatoria de cataratas, uveítis (incluidas uveítis posterior, anterior, intermedia y pan uveítis), iridociclitis, escleritis, rechazo de injertos de córnea y trasplantes de células del limbo, enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca), dermatitis herpetiforme, esofagitis eosinofílica, acalasia, disautonomía autoinmunitaria, encefalomiелitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, aortitis y periaortitis, retinopatía autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, enfermedad de Castleman (idiopática), síndrome de Cogan, enfermedad relacionada con IgG4, fibrosis retroperitoneal, artritis idiopática juvenil (incluida artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still), enfermedad de Still del adulto, conjuntivitis lefosa, úlcera de Mooren, pitiriasis liquenoides y varioliforme aguda (PLEVA, también conocida como enfermedad de Mucha-Habermann), neuropatía motora multifocal (MMN), síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo (PANS, por sus siglas en inglés) (incluidos los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (PANDAS)), síndromes paraneoplásicos (incluida la degeneración cerebelosa paraneoplásica, síndrome miesténico de Lambert-Eaton, encefalitis límbica, encefalitis del tronco encefálico, síndrome de ataxia opsoclonus mioclonus, encefalitis del receptor anti-NMDA, autoinmunidad multiorgánica asociada al timoma), encefalomiелitis perivenosa, distrofia simpática refleja, policondritis recurrente, autoinmunidad espermática y testicular, síndrome de Susac, síndrome de Tolosa-Hunt, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome antisintetasa, enteropatía autoinmunitaria, inmunodesregulación-poliendocrinopatía-enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX), colitis microscópica, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS, por sus siglas en inglés), síndrome de poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria (APEX), gota, pseudogota, amiloide (incluido AA o amiloidosis secundaria), fascitis eosinofílica (síndrome de Shulman), hipersensibilidad a la progesterona (incluida dermatitis por progesterona), fiebre mediterránea amilial (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, acné quístico grave), 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, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal [NOMID]), trastornos autoinflamatorios asociados a NLRP12 (NLRP12AD), estomatitis aftosa fiebre periódica (PFAPA), dermatosis neutrofílica crónica atípica 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, STING [estimulador de genes de interferón]- vasculopatía asociada con inicio en la infancia, síndromes autoinflamatorios asociados al proteosoma, lupus familiar de sabañones, discromatosis simétrica hereditaria), síndrome de Schnitzler; cilindromatosis familiar, linfocitosis congénita de células 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 (p. ej., infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca isquémica, nefropatía isquémica, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad vascular

periférica, aneurisma aórtico), trastornos inflamatorios renales (p. ej., nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis en media luna, lesión renal aguda, trasplante renal).

En una realización, la enfermedad inflamatoria o la 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), síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica (HIDS), síndrome de 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) (incluido el síndrome autoinflamatorio familiar por frío [FCAS], el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal [NOMID]), trastornos autoinflamatorios asociados a NLRP12 (NLRP12AD), estomatitis aftosa con fiebre periódica (PFAPA), dermatosis neutrofilica crónica atípica 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 mutante desaminasa 2 e interferonopatías monogénicas (incluido el síndrome de Aicardi-Goutières, vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral, espondiloencondrodisplasia, vasculopatía asociada a STING [estimulador de genes de interferón] con inicio en la infancia, síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma, lupus familiar de sabañones, discromatosis simétrica hereditaria) y síndrome de Schnitzler.

En una realización, la enfermedad inflamatoria o 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- κ B o ganancia de función en la vía de señalización de NF- κ B o en donde hay una contribución importante a su patogénesis anormal (incluida la señalización no canónica de NF- κ B): cilindromatosis familiar, linfocitosis congénita de células 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 (p. ej., infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca isquémica, nefropatía isquémica, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad vascular periférica, aneurisma aórtico), trastornos inflamatorios renales (p. ej., nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis en media luna, lesión aguda de riñón, trasplante renal), asma, EPOC, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y LES.

En una realización, 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 realización, la enfermedad es esclerosis múltiple.

En una realización, la enfermedad es psoriasis.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) muestra una IC_{50} más baja en comparación con el itaconato de 4-octilo cuando se analiza en un ensayo de citocinas, p. ej., como se describe en el Ejemplo biológico 1. En una realización, el compuesto de fórmula (I) muestra una EC_{50} inferior en comparación con el itaconato de 4-octilo cuando se analiza en un ensayo del NRF2, p. ej., como se describe en el Ejemplo biológico 2. En una realización, el compuesto de fórmula (I) presenta un $E_{máx.}$ mayor en comparación con el itaconato de 4-octilo cuando se analiza en un ensayo del NRF2, p. ej., como se describe en el Ejemplo biológico 2. En una realización, el compuesto de fórmula (I) presenta una EC_{50} más baja y/o un $E_{máx.}$ más alto en comparación con el itaconato de 4-octilo cuando se analiza en un ensayo del NRF2, p. ej., como se describe en el Ejemplo biológico 2. En una realización, el compuesto de fórmula (I) presenta una EC_{50} más baja y un $E_{máx.}$ más alto en comparación con el itaconato de 4-octilo cuando se analiza en un ensayo del NRF2, p. ej., como se describe en el Ejemplo biológico 2. En una realización, el compuesto de fórmula (I) muestra un Cl_{int} más bajo en comparación con el itaconato de 4-octilo cuando se analiza en un ensayo de estabilidad de hepatocitos, p. ej., como se describe en el ejemplo biológico 3. En una realización, el compuesto de fórmula (I) muestra una vida media más larga en comparación con el itaconato de 4-octilo cuando se analiza en un ensayo de estabilidad en hepatocitos, p. ej., como se describe en el Ejemplo biológico 3. En una realización, el compuesto de fórmula (I) muestra un Cl_{int} más bajo y una vida media más larga en comparación con el itaconato de 4-octilo cuando se analiza en un ensayo de hepatocitos, p. ej., como se describe en el Ejemplo biológico 3. En una cualquiera de las realizaciones anteriores, adecuadamente, los hepatocitos son hepatocitos humanos criopreservados.

Administración

El compuesto de fórmula (I) usualmente se administra como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de fórmula (I) puede administrarse mediante cualquier método conveniente, p. ej., mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, intratecal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas se adaptan en consecuencia.

5 El compuesto de fórmula (I) se puede administrar tópicamente al órgano diana, p. ej., tópicamente al ojo, pulmón, nariz o piel. Por tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos tópicamente aceptables.

10 Un compuesto de fórmula (I) que es activo cuando se administra por vía oral puede formularse en forma de un líquido o un sólido, p. ej., como un jarabe, una suspensión, una emulsión, un comprimido, una cápsula o una gominola.

Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto de fórmula (I) en uno o más vehículos líquidos adecuados. Adecuadamente, el vehículo es no acuoso, p. ej., polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saborizante y/o colorante.

15 Se puede preparar una composición en forma de comprimido utilizando cualquier o cualesquiera vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s) utilizado(s) habitualmente para preparar formulaciones sólidas, tales como estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

20 Se puede preparar una composición en forma de cápsula utilizando procedimientos de encapsulación habituales, p. ej., se pueden preparar gránulos que contengan el ingrediente activo utilizando vehículos estándar y, a continuación, se pueden introducir en una cápsula de gelatina dura; Alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión utilizando cualquier o cualesquiera vehículo(s) farmacéutico(s) adecuado(s), p. ej., gomas, celulosas, silicatos o aceites acuosos y, a continuación, la dispersión o suspensión se introduce en una cápsula de gelatina blanda.

25 Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto de fórmula (I) en un vehículo acuoso estéril o en un aceite parenteralmente aceptable, p. ej., polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y, después, reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

30 Las composiciones para administración nasal pueden formularse adecuadamente, como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina del compuesto de fórmula (I) en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y, usualmente, se presentan en cantidades de dosis única o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado que puede tomar la forma de un
35 cartucho o recarga para usar 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 dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, p. ej., aire, o un propulsor orgánico tal como un clorofluorocarbono (CFC)
40 o un hidrofluorocarbono (HFC). Las formas de dosificación 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 típicamente comprenden el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propulsor de aerosol adecuado,
45 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. Estas se pueden administrar por medio de un nebulizador, p. ej., uno que pueda ser portátil y de mano o para uso doméstico u hospitalario (es decir, no portátil). La formulación puede comprender excipientes tales como agua, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes de ajuste del pH,
50 tensioactivos y codisolventes.

La administración tópica al pulmón también se puede lograr mediante el uso de una formulación en polvo seco. La formulación típicamente contendrá un diluyente tópico aceptable, tal como lactosa, glucosa o manitol (preferiblemente lactosa).
55

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, emulsiones y espumas. Dichas composiciones se preparan siguiendo procedimientos estándar, bien conocidos por los expertos en la técnica. Por
60 ejemplo, se pueden preparar supositorios mezclando 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 normales pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se funde en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

65

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

- 5 Preferiblemente, para la administración ocular tópica, las composiciones administradas según la presente invención se formularán como soluciones, suspensiones, emulsiones y otras formas de dosificación.

10 Las composiciones administradas según la presente invención también pueden incluir otros ingredientes diversos, que incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes de tonicidad, tampones, tensioactivos, polímeros estabilizadores, conservantes, codisolventes y agentes formadores de viscosidad. Las composiciones farmacéuticas adecuadas de la presente invención incluyen un compuesto de la invención formulado con un agente de tonicidad y un tampón. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir además, opcionalmente, un tensioactivo y/o un agente paliativo y/o un polímero estabilizador.

15 Se pueden emplear diversos agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad de la composición, preferiblemente 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 tales como dextrosa, fructosa, galactosa y/o simplemente polioles tales como los alcoholes de azúcar manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltitol, maltitol y almidón hidrogenado se pueden añadir hidrolizados a la composición para aproximarse a la tonicidad fisiológica. Dicha cantidad de agente de tonicidad
20 variará dependiendo del agente particular que se vaya a añadir. En general, sin embargo, las composiciones tendrán un agente de tonicidad en una cantidad suficiente para hacer que la composición final tenga una osmolalidad oftálmicamente aceptable (generalmente aproximadamente 150-450 mOsm, preferiblemente 250-350 mOsm y lo más preferiblemente aproximadamente 290 mOsm). Generalmente, los agentes de tonicidad de la invención estarán presentes en el intervalo del 2 al 4 % p/p. Los agentes de tonicidad preferidos de la invención incluyen los azúcares
25 simples o los alcoholes de azúcar, tales como D-manitol.

Se puede añadir a las composiciones un sistema de tampón apropiado (p. ej., fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o ácido bórico) para evitar la variación del pH en las condiciones de almacenamiento. La concentración particular variará dependiendo del agente empleado. Preferiblemente, sin embargo, el tampón se
30 elegirá para mantener un pH objetivo dentro del intervalo de pH 5 a 8, y más preferentemente a un pH objetivo 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 la solución micelar, la microemulsión, la emulsión y la suspensión. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse
35 opcionalmente incluyen polisorbato, poloxámero, estearato de poliosilo 40, aceite de ricino polioxilo, tiloxapol, Triton y monolaurato de sorbitán. Los tensioactivos preferidos que se emplearán en la invención tienen un "HLB" hidrófilo/lipófilo/equilibrio en el intervalo de 12,4 a 13,2 y son aceptables para uso oftálmico, tales como TritonX114 y tiloxapol.

40 Agentes adicionales que pueden añadirse a las composiciones oftálmicas de los compuestos de la presente invención son demulcentes, que funcionan como un polímero estabilizador. El polímero estabilizador debe ser un polímero iónico/cargado con prioridad para uso ocular tópico, más específicamente, un polímero que lleve carga negativa en su superficie que pueda exhibir un potencial zeta de (-)10-50 mV para estabilidad física y capacidad de dispersión en
45 agua (es decir, soluble en agua). 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 se pueden añadir otros compuestos a las composiciones oftálmicas del compuesto de la presente invención para aumentar la viscosidad del vehículo. Ejemplos de agentes mejoradores de la viscosidad incluyen, aunque no de
50 forma limitativa, polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, diversos polímeros de la familia de la celulosa; polímeros vinílicos; y polímeros de ácido acrílico.

Los productos oftálmicos tópicos típicamente se envasan en forma de multidosis. Por lo tanto, se requieren
55 conservantes para evitar la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de benzododecinio, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, disodio de edetato, 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 tendrán conservantes. Por lo tanto, dichas composiciones
60 generalmente no contendrán conservantes.

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

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

La composición puede contener del 0,1 % al 100 % en peso, por ejemplo, del 10 al 60 % en peso, del compuesto de fórmula (I), dependiendo del método de administración. La composición puede contener del 0 % al 99 % en peso, por ejemplo, del 40 % al 90 % en peso, del vehículo, dependiendo del 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 aproximadamente 10 mg del compuesto de fórmula (I), dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1000 mg, por ejemplo, de 100 mg a 400 mg del vehículo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de los trastornos antes mencionados variará de la forma habitual dependiendo de la gravedad del trastorno, el peso de quien lo padece 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, tal como de 1,0 mg a 50 mg, p. ej., aproximadamente 10 mg, y dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, p. ej., dos o tres veces al día. Dicha terapia puede durar varias semanas o meses.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con uno o varios agentes terapéuticos adicionales. Cuando el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar 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 (p. ej., acitretina, isotretinoína, tazaroteno), antralina, análogos de la vitamina D (p. ej., calcitriol, calcipotriol), inhibidores de la calcineurina (p. ej., tacrolimus, pimecrolimus), fototerapia o fotoquimioterapia (p. ej., irradiación ultravioleta con psoraleno, PUVA) u otra forma de terapia de irradiación con luz ultravioleta, ciclosporina, tiopurinas (p. ej., azatioprina, 6-mercaptopurina), metotrexato, agentes anti-TNF α (p. ej., infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab y biosimilares), inhibición de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) (p. ej., apremilast, crisaborol), agentes anti-IL-17 (p. ej., brodalumab, ixekizumab, secukinumab), agentes anti-IL12/IL-23 (p. ej., ustekinumab, briakinumab), agentes anti-IL -23 (p. ej., guselkumab, tildrakizumab), inhibidores de JAK (cinasa Janus) (p. ej., tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib), intercambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa (IVIG), ciclofosfamida, agentes que agotan las células B anti-CD20 (p. ej., rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab), análogos de antraciclina (p. ej., mitoxantrona), cladribina, moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato o análogos de esfingosina (p. ej., fingolimod, siponimod, ozanimod, etrasimod), preparaciones de interferón beta (incluido interferón beta 1b/1a), glatiramer, terapia anti-CD3 (p. ej., OKT3), agentes dirigidos anti-CD52 (p. ej., alemtuzumab), leflunomida, teriflunomida, compuestos de oro, laquinimod, bloqueadores de los canales de potasio (p. ej., dalfampridina/4-aminopiridina), ácido micofenólico, micofenolato de mofetilo, análogos de purina (p. ej., pentostatina), inhibidores de la vía mTOR (diana mecánica de la rapamicina) (p. ej., sirolimus, everolimus), globulina antitumoral (ATG), inhibidores del receptor de IL-2 (CD25) (p. ej., basiliximab, daclizumab), antirreceptor de IL-6 o agentes anti-IL-6 (p. ej., tocilizumab, siltuximab), inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) (p. ej., ibrutinib), inhibidores de la tirosina quinasa (p. ej., imatinib), ácido ursodesoxicólico, hidroxicloroquina, cloroquina, factor activador de células B (BAFF, también conocido como BLyS, estimulador de linfocitos B) (p. ej., belimumab, blisibimod), otras terapias dirigidas a células B, incluidas proteínas de fusión dirigidas tanto a APRIL (un ligando inductor de proliferación) como a BLyS (p. ej., atacicept), inhibidores de PI3K, incluidos paninhibidores o aquellos dirigidos a isoformas que contienen p110 δ y/o p110 γ (p. ej., idelalisib, copanlisib, duvelisib), inhibidores del receptor de interferón α (p. ej., anifrolumab, sifalimumab), bloqueadores de la coestimulación de células T (p. ej., abatacept, belatacept), talidomida y sus derivados (p. ej., lenalidomida), dapsona, clofazimina, antagonistas de leucotrienos (p. ej., montelukast), teofilina, terapia anti-IgE (p. ej., omalizumab), agentes anti-IL-5 (p. ej., mepolizumab, reslizumab), agentes muscarínicos de acción prolongada (p. ej., tiotropio, aclidinio, umeclidinio), inhibidores de la PDE4 (p. ej., roflumilast), riluzol, eliminadores de radicales libres (p. ej., edaravona), inhibidores del proteosoma (p. ej., bortezomib), inhibidores de la cascada del complemento, incluidos los dirigidos contra C5 (p. ej., eculizumab), inmunoadsor, globulina antitumoral, 5-aminosalicilatos y sus derivados (p. ej., sulfasalazina, balsalazida, mesalamina), agentes antiintegrinas, incluidos aquellos dirigidos a las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$ (p. ej., natalizumab, vedolizumab), agentes anti-CD11- α (p. ej., efalizumab), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los salicilatos (p. ej., aspirina), ácidos propiónicos (p. ej., ibuprofeno, naproxeno), ácidos acéticos (p. ej., indometacina, diclofenaco, etodolaco), oxicams (p. ej., meloxicam) y fenamatos (p. ej., ácido mefenámico), inhibidores selectivos o relativamente selectivos de la COX-2 (p. ej., celecoxib, etroxicoxib, valdecoxib y etodolac, meloxicam, nabumetona), colchicina, inhibidores del receptor de IL-4 (p. ej., dupilumab), inmunoterapia tópica/de contacto (p. ej., difenilciclopropenona, éster dibutílico del ácido escuárico), terapia anti-receptor de IL-1 (p. ej., anakinra), inhibidor de IL-1 β (p. ej., canakinumab), terapia neutralizante de IL-1 (p. ej., rilonacept), clorambucilo, antibióticos específicos con propiedades inmunomoduladoras y/o capacidad para modular el Nrf2 (p. ej., tetraciclinas que incluyen minociclina, clindamicina, antibióticos macrólidos), terapia antiandrogénica (p. ej., ciproterona, espironolactona, finasterida), pentoxifilina, ácido ursodesoxicólico, ácido obeticoólico, fibrato, moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (p. ej., bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aflibercept), pirfenidona y mizoribina.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar una o más de las siguientes propiedades deseables:

- valores bajos de IC₅₀ para inhibir la liberación de citocinas, p. ej., IL-1 β y/o IL-6, de las células;

- valores bajos de EC_{50} y/o valores altos de $E_{m\acute{a}x.}$ para activar la enzima NQO1 o la vía NRF2;
- eficacia mejorada a través de una estabilidad metabólica mejorada y/o una respuesta máxima aumentada;
- 5 • reducción de dosis y frecuencia de dosificación gracias a una farmacocinética mejorada, especialmente como resultado de una mayor estabilidad en los hepatocitos;
- biodisponibilidad sistémica oral mejorada;
- 10 • reducción del aclaramiento plasmático después de la dosificación intravenosa;
- estabilidad metabólica mejorada, p. ej., como lo demuestra la estabilidad mejorada en plasma y/o hepatocitos;
- permeabilidad celular aumentada;
- 15 • solubilidad acuosa mejorada;
- buena tolerabilidad, por ejemplo, limitando el enrojecimiento y/o los efectos secundarios gastrointestinales provocados por el DMF oral (Hunt T. y col., 2015; WO2014/152494A1), posiblemente al reducir o eliminar la actividad del HCA2;
- 20 • baja toxicidad con respecto a la dosis terapéutica pertinente;
- distintos perfiles antiinflamatorios resultantes de diversas electrofilicidades, lo que lleva a una focalización diferencial del proteoma de cisteína (van der Reest J. y col., 2018) y, por lo tanto, a efectos modificados sobre la activación genética;
- 25 • acciones protectoras del glutatión;
- evitación del metabolito cancerígeno ácido fumárico (Kulkarni R. A. y col., 2019);
- 30 • forma física mejorada (sólida) o punto de fusión más alto.

Abreviaturas

35	Ac	acetilo
	ACN	acetonitrilo
40	ac.	acuoso
	ATG	antitimocitos
	BBFO	observación de flúor de banda ancha
45	BEH	híbrido con puente de etileno
	Bn	bencilo
50	BOC	terc-butiloxycarbonilo
	CSH	híbrido de superficie cargado
	d	doblete
55	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
	DAD	detector de matriz de diodos
60	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
	DCE	dicloroetano
65	DCM	diclorometano

	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
5	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	dimetil éter
10	DMF	fumarato de dimetilo
	DMI	itaconato de dimetilo
15	DMP	periodinano de Dess-Martin
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DSC	calorimetría diferencial de barrido
20	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ee	exceso enantiomérico
25	Et	etilo
	ES+	electropulverización
	FBS	suero bovino fetal
30	g	gramo(s)
	GSH	glutatión
35	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
	HFC	hidrofluorocarbono
40	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	IL	interleucina
45	IPA	alcohol isopropílico
	K	kelvin
	KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
50	LCMS	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos
	LDA	diisopropilamida de litio
55	LPS	lipopolisacárido
	m	multiplete
	M	concentración molar/masa molar
60	m/z	relación masa/carga
	mCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
65	Me	metilo
	(M)Hz	(mega)hercios

	mg	miligramo
	min	minuto(s)
5	ml	mililitro
	mm	milímetro
10	MMF	fumarato de monometilo
	mmol	milimol
	MOM	metoximetilo
15	MS	espectrometría de masa
	MSD	detector selectivo de masa
20	MTBE	metil terc-butil éter
	NBS	N-bromosuccinimida
	nm	nanómetro
25	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	NMR	resonancia magnética nuclear
30	NQO1	NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1
	NRF2	2 similar al factor nuclear (derivado de eritroide 2)
	AINE	fármacos antiinflamatorios no esteroideos
35	HAP	hipertensión arterial pulmonar
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
40	PDA	matriz de fotodiodos
	PDE4	fosfodiesterasa-4
45	PET	topografía por emisión de positrones
	Pin	pinacolato
	PMB	para-metoxibencilo
50	PTFE	politetrafluoroetileno
	PUVA	irradiación ultravioleta de psoraleno
	4OI	ácido 4-octil itacónico
55	rpm	revoluciones por minuto
	TA	temperatura ambiente
60	s	singlete
	sat.	saturado
	t	triplete
65	T3P	anhídrido propilfosfónico

	TBDMS	terc-butildimetilsililo
5	tBu	terc-butilo
	Tf	triflilo
	TFA	ácido trifluoroacético
10	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	TGA	análisis termogravimétrico
15	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	triisopropilsililo
	TLR	receptor tipo toll
20	TMS	trimetilsililo
	TNF	factor de necrosis tumoral
25	TosMIC	isocianuro de toluenosulfonilmetilo
	TRIS	tris(hidroximetil)aminometano; trometamina
	ts	tosilo
30	TOM	tri-iso-propilsililoximetilo
	μl	microlitro
	μM	micromolar
35	μmol	micromol
	UPLC	cromatografía líquida de ultra alta resolución
40	UV	ultravioleta
	VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
45	VWD	detector de longitud de onda variable
	p.	peso
	XRPD	difracción en polvo de rayos X
50	°C	grados centígrados

Ejemplos

Equipo analítico

55 Los espectros de NMR se registraron utilizando 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 SmartProbe™ de 5 mm. Los espectros se midieron a 298 K, a menos que se indique lo contrario, y se referenciaron con respecto a la resonancia del disolvente. Los cambios químicos se informan en partes por millón. Los datos se adquirieron
60 utilizando el software Bruker TopSpin.

El análisis por UPLC/MS se realizó en un sistema de UPLC Waters Acquity usando una columna Waters Acquity CSH C18 o BEH C18 (2,1 x 30 mm) mantenida a una temperatura de 40 °C y eluyendo con un gradiente lineal de acetonitrilo apropiado para la lipofilidad del compuesto durante 3 o 10 minutos a un caudal constante de 0,77 ml/min. La porción
65 acuosa de la fase móvil estaba compuesta de ácido fórmico al 0,1 % (columna CSH C18), bicarbonato de amonio 10 mM o amoníaco 10 mM (columna BEH C18). Los cromatogramas LC-UV se registraron utilizando un detector

Waters Acquity PDA entre 210 y 400 nm. Los espectros de masas se registraron utilizando un detector Waters Acquity Qda con ionización por electropulverización que cambia entre el modo de ion positivo y negativo. La concentración de la muestra se ajustó para dar una respuesta UV adecuada.

El análisis por LCMS se realizó en un sistema LCMS Agilent utilizando una columna Waters Acquity CSH C18 o BEH C18 (4,6 x 30 mm) mantenida a una temperatura de 40 °C y eluyendo con un gradiente lineal de acetonitrilo apropiado para la lipofilicidad del compuesto durante 4 o 15 minutos a un caudal constante de 2,5 ml/min. La porción acuosa de la fase móvil estaba compuesta de ácido fórmico al 0,1 % (columna CSH C18), bicarbonato de amonio 10 mM o amoníaco 10 mM (columna BEH C18). Los cromatogramas LC-UV se registraron utilizando un detector Agilent VWD o DAD a 254 nm. Los espectros de masas se registraron utilizando un detector Agilent MSD con ionización por electropulverización que cambia entre el modo de ion 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 de 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 de LCMS/HPLC							
Nombre del método	Sistema de disolvente	Columna	Gradiente	Rango ultravioleta	Rango de masa	Temperatura de columna °C	Caudal ml/min
A	A) agua + NH ₄ HCO ₃ 10 mM	Waters X-Bridge C18 (50 mm × 4,6 mm × 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 uma	40	2,0
	B) acetonitrilo						
B	A) agua + TFA al 0,05 %	Waters X-Bridge (50 mm × 4,6 mm × 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
	B) acetonitrilo + TFA al 0,05 %						
C	A) agua + TFA al 0,05 %	Halo C18 (30 mm × 4,6 mm × 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
	B) acetonitrilo + TFA al 0,05 %						

DSC

Los datos de DSC se recopilaron en un PerkinElmer Pyris 6000 DSC equipado con un soporte para muestras de 45 posiciones. Se verificó la calibración de energía y temperatura del instrumento utilizando indio certificado. Se colocó una cantidad predefinida de la muestra, 0,5-3,0 mg, en una bandeja de aluminio con orificios y se calentó a 20 °C.min⁻¹ de 30 a 350 °C o se varió según los requisitos experimentales. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 20 ml.min⁻¹ sobre la muestra. El control del instrumento, la adquisición de datos y el análisis se realizaron con el software Pyris v11.1.1 revisión H.

TGA

Los datos de TGA se recopilaron en un PerkinElmer Pyris 1 TGA equipado con un muestreador automático de 20 posiciones. El instrumento se calibró utilizando un peso certificado y Alumel y Perkalloy certificados para la temperatura. Se cargó una cantidad predefinida de la muestra, 1-5 mg, en un crisol de aluminio pretarado y se calentó a 20 °C.min⁻¹ desde la 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 de datos y el análisis se realizaron con el software Pyris v11.1.1 revisión H.

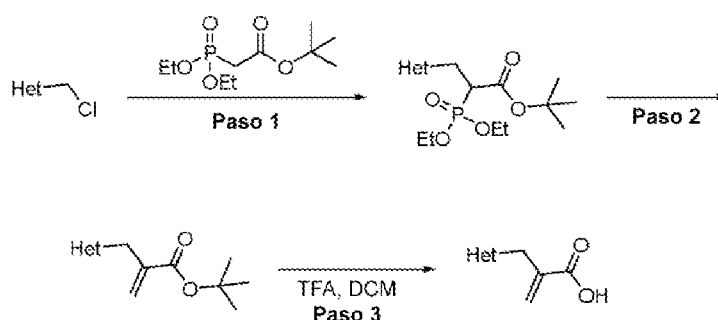
XRPD

Los patrones de difracción en polvo de rayos X se recogieron en un difractómetro PANalytical utilizando radiación Cu K α (45 kV, 40 mA), goniómetro θ - θ , espejo de enfoque, rendija de divergencia (1/2"), rendijas de Sóller tanto en el haz incidente como en el 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 mediante X'Pert Data Viewer, versión 1.2d. Los patrones de XRPD se adquirieron en condiciones ambientales a través de una platina para muestras de lámina de transmisión (poliimida-Kapton, película de 12,7 μ m de espesor) en condiciones ambientales utilizando un PANalytical X'Pert PRO. El rango de recopilación de datos fue 2,994 - 35°2 θ con una velocidad de escaneo continuo de 0,202004°s⁻¹.

Métodos generales

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

Procedimiento general A



Paso 1, Método A

Se añadió gota a gota 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 temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió gota a gota una solución de clorometil-heteroareno (1,1 eq.) en NMP (1,3 M) y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

Paso 1, Método B

Se añadió en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,5 eq.) 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 temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Por separado, se añadió yoduro de sodio (1,1 eq.) a una solución de clorometil-heteroareno (1 eq.) en THF (1,8 M) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, a continuación, se añadió a la mezcla de fosfonoacetato e hidruro de sodio. La reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, antes de que se repartiera entre EtOAc y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

Paso 1, Método C

Se añadió en porciones hidruro de sodio (1,3 eq.) 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 temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La solución se añadió gota a gota a una mezcla de clorometil-heteroareno (1 eq.) y yoduro de sodio (1,1 eq.) en THF (0,7 M) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se añadió agua, y la mezcla se concentró para eliminar el THF. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, a continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

Paso 1, Método D

Se añadió 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 agitó a 0 °C durante 0,5 h. A

continuación, se añadió clorometil-heteroareno (1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se templó 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 a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar el producto requerido.

Paso 2, Método A

Se añadió 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 añadió paraformaldehído (3 eq.), a continuación, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La reacción se templó con NaHCO_3 acuoso saturado 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 sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

Paso 2, Método B

Se añadió 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 hasta 65 °C y se agitó durante 4 h, antes de que se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertiera en agua (150 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron, a continuación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

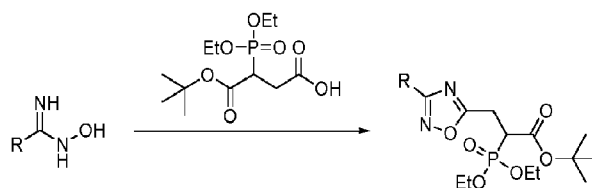
Paso 2, Método C

Se añadió una 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 temperatura ambiente durante 2-5 h, antes de que se extrajera con EtOAc (x3) o MTBE (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, a continuación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

Paso 3

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

Procedimiento general B



Método A

Se añadieron 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 temperatura ambiente durante 1 h, a continuación, se calentó hasta 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

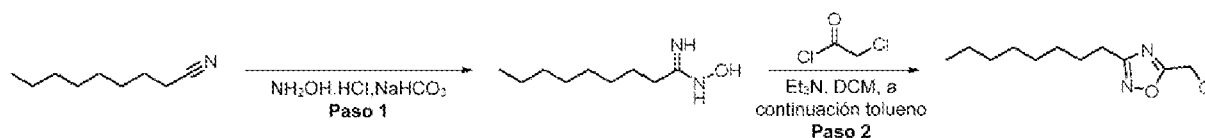
Método B

Se añadió 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 temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de T3P (50 % en peso en EtOAc o dimetilformamida, 2,0-2,5 eq.) a 0 °C o a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (aq.) 1 M (3x), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

Método C

Se añadió 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 temperatura ambiente. Se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de T3P (50 % en peso en EtOAc o dimetilformamida, 2,0-2,5 eq.). 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 añadió carbonato de cesio (2 eq.). La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1-5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, 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 sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto requerido.

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



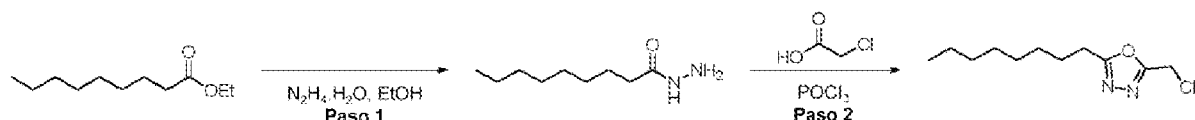
Paso 1

Se añadió 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 temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación, se añadió nonanonitrilo (10 ml, 57 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, antes de que se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar N-hidroxinonananimidamida (9,74 g, 52,0 mmol, 92 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 2

Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (3,8 ml, 48 mmol) a una solución de N-hidroxinonananimidamida (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 hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, a continuación, 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 hasta 120 °C durante 3 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (6,79 g, 44 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

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



Paso 1

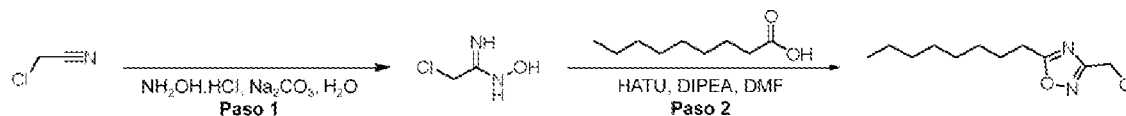
Una mezcla de nonanoato de etilo (10 ml, 46 mmol) e hidrato de hidrazina (50 %, 5,8 ml, 92 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno (20 ml), a continuación, se suspendió en MTBE (50 ml). El sólido se aisló por filtración, lavando con MTBE (2 x 20 ml) para producir nonanohidrazida (4,9 g, 28 mmol) en forma de un sólido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 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 hasta 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se evaporó con tolueno (2 x 15 ml), a continuación, 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,861 g, 3,54 mmol) en forma de un aceite de color rosa claro. ^1H 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



Paso 1

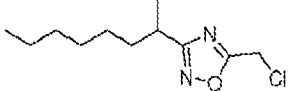
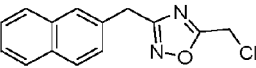
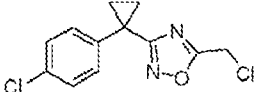
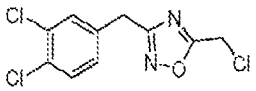
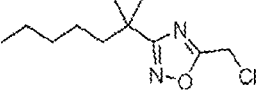
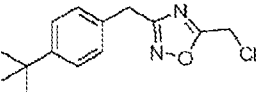
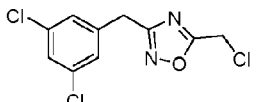
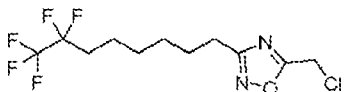
Se añadió carbonato de sodio (7,02 g, 66,2 mmol) a una mezcla de 2-cloroacetonitrilo (8,4 ml, 132 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (9,20 g, 132 mmol) en agua (30 ml) en porciones para que la temperatura interna no subiera por encima de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 15 min, a continuación, se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar 2-cloro-N-hidroxiacetimidamida (8,0 g, 67 mmol) en forma de un sólido de color naranja. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

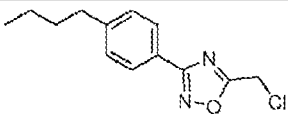
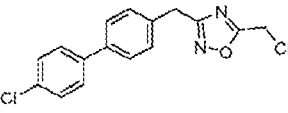
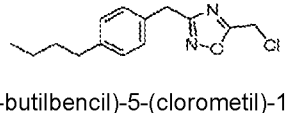
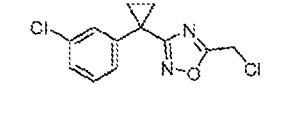
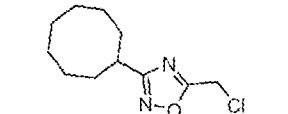
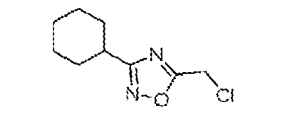
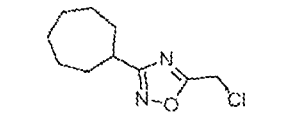
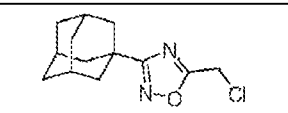
Paso 2

Se añadió 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 hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h, antes de que se vertiera en agua (250 ml) y se extrajera con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se volvió a disolver en dimetilformamida (50 ml) y se calentó hasta 120 °C con agitación durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (250 ml), antes de que se extrajera con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (3,18 g, 11,0 mmol, 80 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. ¹H 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⁺).

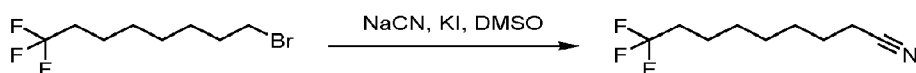
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento que se usó para sintetizar el Intermedio 1.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
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-d ₆) 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-d ₆) 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-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol	LCMS m/z 257,4/259,4 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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).

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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-diclorobencil)-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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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).

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 5,07 (s, 2H), 2,09-2,01 (m, 3H), 2,01-1,91 (m, 6H), 1,82-1,62 (m, 6H)

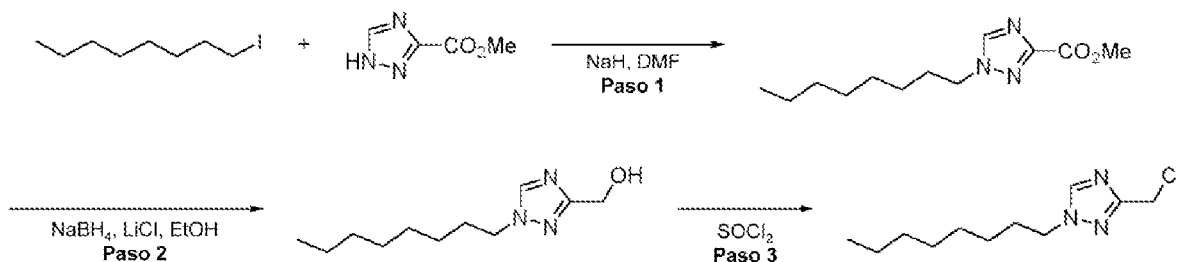
Intermedio 12: 9,9,9-trifluorononanonitrilo



Se añadió gota a gota 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, a continuación, a 120 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (30 ml). La solución se extrajo con MTBE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 9,9,9-trifluorononanitrilo (3,91 g, 20 mmol) en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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-d_6) δ -64,79.

El Intermedio 12 se convirtió en Intermedio 11 usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

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



Paso 1

Se añadió 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 minutos, antes de que se añadiera gota a gota 1-yodooctano (9,92 g, 7,46 ml, 41,3 mmol) durante 10 minutos a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (3,83 g, 16 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 240,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

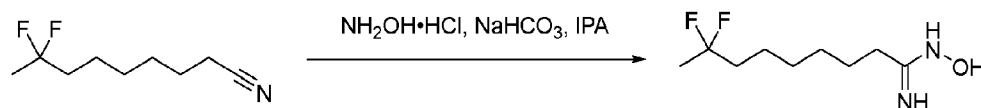
Paso 2

Se añadió 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, a continuación, se templó con NH_4Cl saturado acuoso (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, a continuación, 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 sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (2,22 g, 10 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 212,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Paso 3

Se añadió con cautela 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 hasta 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). A continuación, la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 3-(clorometil)-1-octil-1H-1,2,4-triazol (2,40 g, 10 mmol), que se usó sin purificación. LCMS m/z 230,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

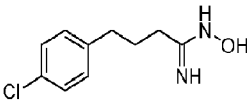
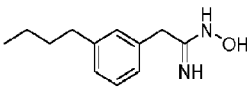
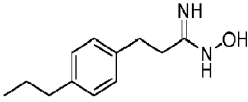
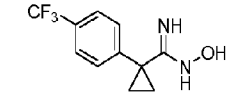
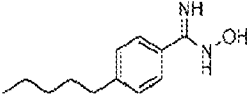
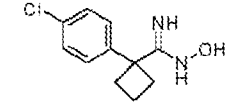
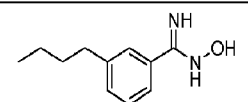
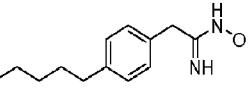
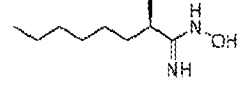
Intermedio 23: 8,8-difluoro-N-hidroxinonanimidamida

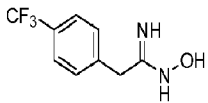
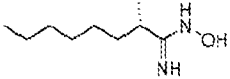
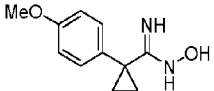
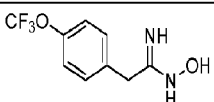
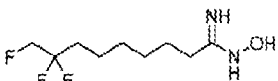
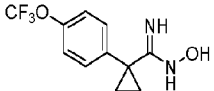
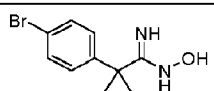
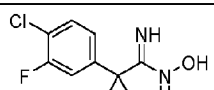
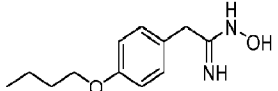
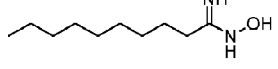


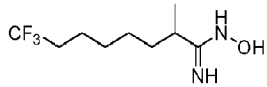
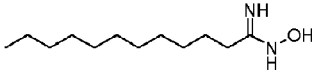
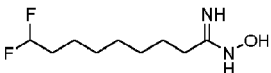
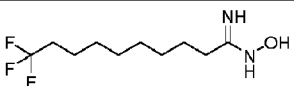
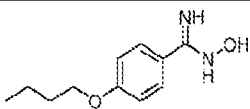
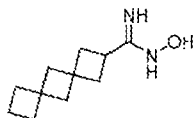
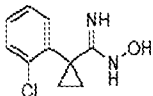
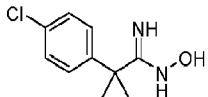
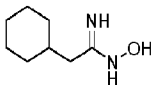
Una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (1,19 g, 17,1 mmol) y bicarbonato de sodio (2,40 g, 28,5 mmol) en IPA (14 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 8,8-difluorononanitrilo (2,00 g, 11,4 mmol), y la

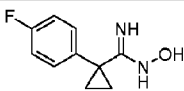
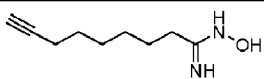
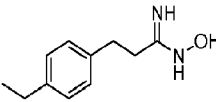
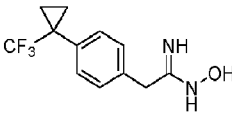
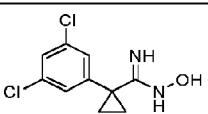
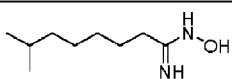
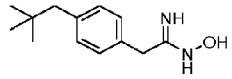
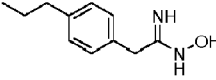
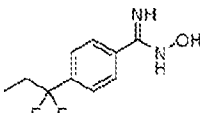
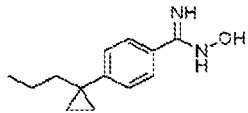
mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y coevaporó con tolueno (2 x 10 ml). El sólido de color blanco resultante se trituro con isohexano (20 ml) y se filtró para proporcionar 8,8-difluoro-N-hidroxinonanimidamida (2,08 g, 9,9 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 209,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

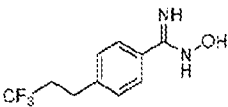
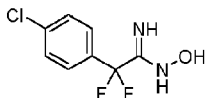
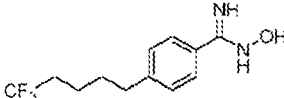
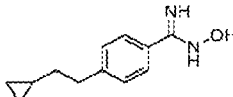
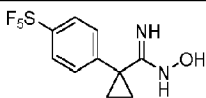
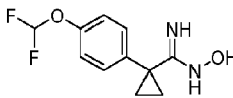
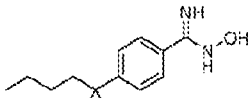
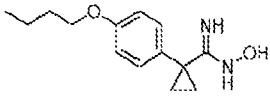
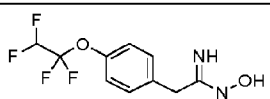
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento.

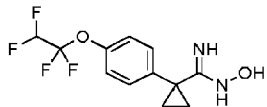
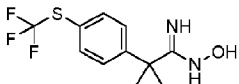
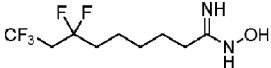
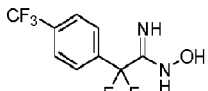
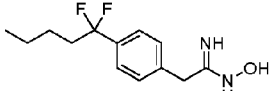
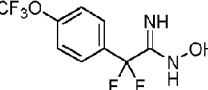
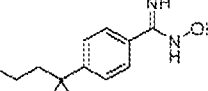
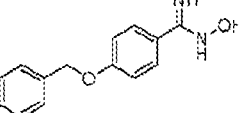
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
24	 4-(4-clorofenil)-N-hidroxiбутanimidamida	LCMS m/z 213,0/215,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
25	 2-(3-butilfenil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 207,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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-hidroxiбencimidamida	LCMS m/z 193,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)

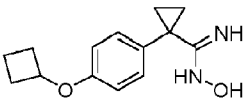
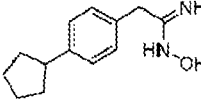
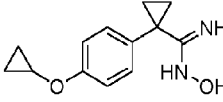
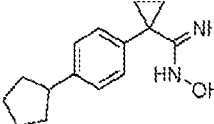
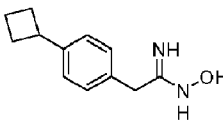
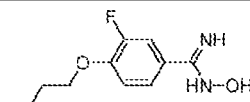
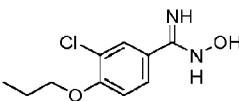
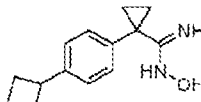
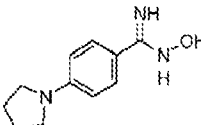
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
33	 N-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 219,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,95 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,37 (s, 2H)
34	 (S)-N-hidroxi-2-metiloctanimidamida	LCMS m/z 173,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H 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 ⁺). ¹ H 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-hidroxinonanimidamida	LCMS m/z 227,5 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
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 ⁺). ¹ H 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 ⁺). ¹ H 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 ⁺). ¹ H 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)

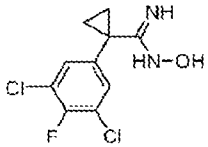
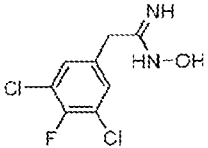
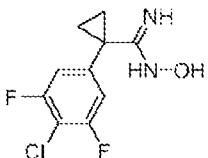
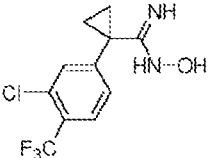
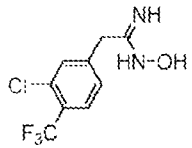
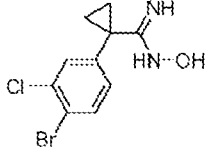
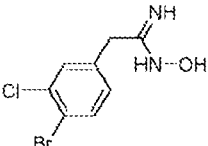
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
43	 8,8,8-trifluoro-N-hidroxi-2-metiloctanimidamida	LCMS m/z 227,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
44	 N-hidroxidodecanimidamida	LCMS m/z 215,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
45	 N-hidroxinon-4-inimidamida	LCMS m/z 169,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
46	 9,9-difluoro-N-hidroxinonanimidamida	LCMS m/z 209,6 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
47	 10,10,10-trifluoro-N-hidroxidecananimidamida	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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) 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-d ₆) δ 9,21 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 1,42 (d, J = 1,2 Hz, 6H).
52	 2-ciclohexil-N-hidroxiacetimidamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 1,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,72-1,53 (m, 6H), 1,27-1,07 (m, 3H), 0,92-0,78 (m, 2H)

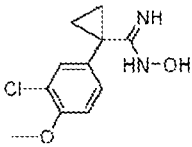
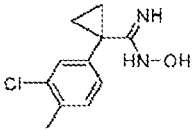
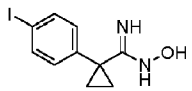
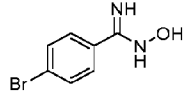
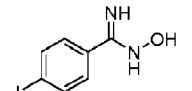
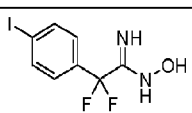
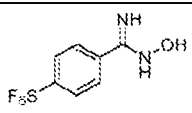
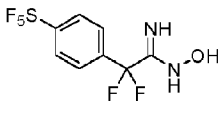
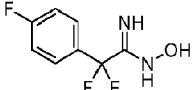
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
53	 1-(4-fluorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 195,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,02 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 5,28 (s, br. 2H), 1,25-1,11 (m, 2H), 0,99-0,83 (m, 2H)
54	 N-hidroxinon-8-inimidamida	LCMS m/z 169,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)

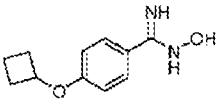
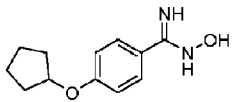
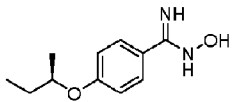
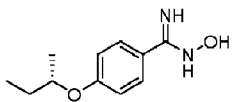
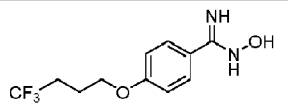
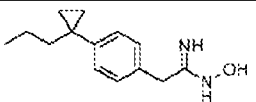
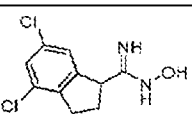
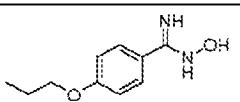
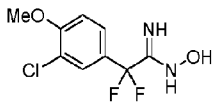
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
5	 N-hidroxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)bencimidamida	LCMS m/z 233,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,57 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,71-2,54 (m, 2H)
10	 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 221,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
15		
20	 N-hidroxi-4-(5,5,5-trifluoropentil)bencimidamida	LCMS m/z 261,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
25	 4-(2-ciclopropiletil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 205,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
30	 N-hidroxi-1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 303,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
35		
40	 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 243,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
45	 4-(1,1-difluoropentil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 243,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
50	 1-(4-butoxifenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 249,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
55		
60	 N-hidroxi-2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetimidamida	¹ H 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)

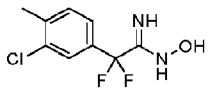
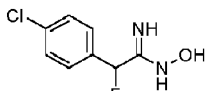
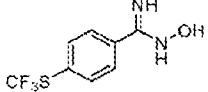
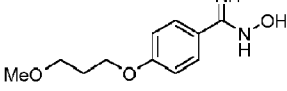
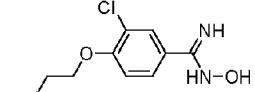
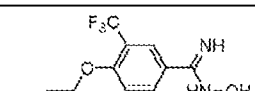
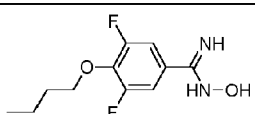
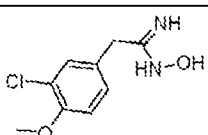
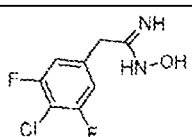
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
5	 N-hidroxi-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,29 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,07-5,75 (m, 1H), 4,82 (d, J = 49,2 Hz, 2H), 1,67-1,46 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H)
10		
15	 N-hidroxi-1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 277,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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)
20	 7,7,9,9,9-pentafluoro-N-hidroxinonanimidamida	LCMS m/z 277,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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)
25	 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 265,0/267,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,97 (s, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 2H), 6,04 (s, 2H)
30		
35	 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 255,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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, $\text{DMSO}-d_6$) δ -61,39, -96,84.
40	 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 257,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).
45		
50	 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 271,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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, $\text{DMSO}-d_6$) δ -56,76, -95,71.
55	 4-(1,1-difluorobutil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 229,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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, $\text{DMSO}-d_6$) δ -92,70
60		LCMS m/z 243,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).
65		

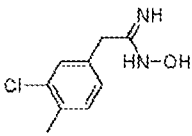
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
	4-(benciloxi)-N-hidroxibencimidamida	
5		
10	139	 1-(4-ciclobutoxifenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida CMS: (Sistema 2, Método C) m/z 247,4 (M+H)⁺ (ES⁺).
15	141	 2-(4-ciclopentilfenil)-N-hidroxiacetimidamida LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 219,3 (M+H)⁺ (ES⁺).
20	144	 1-(4-ciclopropoxifenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 233,3 (M+H)⁺ (ES⁺).
25	146	 1-(4-ciclopentilfenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 245,3 (M+H)⁺ (ES⁺).
30		
35	153	 2-(4-ciclobutilfenil)-N-hidroxiacetimidamida LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 205,4 (M+H)⁺ (ES⁺).
40		
45	155	 4-butoxi-3-fluoro-N-hidroxibencimidamida LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 227,3 (M+H)⁺ (ES⁺).
50	157	 3-cloro-N-hidroxi-4-propoxibencimidamida LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 229,2/231,2 (M+H)⁺ (ES⁺).
55	159	 1-(4-ciclobutilfenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 231,4 (M+H)⁺ (ES⁺).
60		
65	160	 1-(4-pirrolidinilfenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 206,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
5	<i>N</i> -hidroxi-4-(pirrolidin-1-il)bencimidamida	
10	162  1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> -hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 263,1/265,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
15	163  2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> -hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 237,0/239,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
20	165  1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)- <i>N</i> -hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 247,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
25	167  1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)- <i>N</i> -hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 279,0/281,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
30	168  2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)- <i>N</i> -hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 253,2/255,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
35	170  1-(4-bromo-3-clorofenil)- <i>N</i> -hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 289,1/291,0/293,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
40	171  1-(4-bromo-3-clorofenil)- <i>N</i> -hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 263,1/265,0/267,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺).

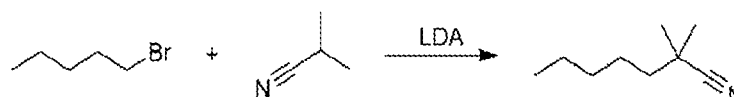
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
5	2-(4-bromo-3-clorofenil)-N-hidroxiacetimidamida	
10	173  1-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 241,2/243,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
15	175  1-(3-cloro-4-metilfenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 225,2/227,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
20	176  N-hidroxi-1-(4-yodofenil)ciclopropano-1-carboximidamida	LCMS m/z 303,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
25	177  4-bromo-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 215,2/217,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s, 1H), 7,65-7,52 (m, 4H), 5,87 (s, 2H)
30	178  4-yodo-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 263,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 2H), 5,85 (s, 2H)
35	179  2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-yodofenil)acetimidamida	LCMS m/z 313,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,03 (s, 2H)
40	180  N-hidroxi-4-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfaneil)acetimidamida	LCMS m/z 263,0 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 7,94-7,84 (m, 4H), 6,00 (s, 2H)
45	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-d ₆) 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-d ₆) δ -97,03
50	182 	LCMS m/z 205,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
5	2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-fluorofenil)acetimidamida	(376 MHz, DMSO-d6) δ -95,04 (d, J = 2,8 Hz), -111,13.
10	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)
15	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)
20	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).
25	186  (S)-4-(sec-butoxi)-N-hidroxibencimidamida	LCMS m/z 209,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H 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).
30	187  N-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)bencimidamida	LCMS m/z 263,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H 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)
35	188  N-hidroxi-2-(4-(1-propilciclopropil)fenil)acetimidamida	LCMS m/z 233,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H 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)
40	189  4,6-dicloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboximidamida	LCMS m/z 245,1/247,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H 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)
45	190  N-hidroxi-4-propoxibencimidamida	LCMS m/z 195,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
50	191  2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 251,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H 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)
55		
60		
65		

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
192	 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 235,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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 ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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-hidroxiacetimidamida	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-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 245,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
221	 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 215,2/217,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
222	 2-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 221,2/223,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺).

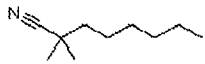
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
223	 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-hidroxiacetimidamida	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 199,2/201,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺).

Intermedio 57: 2,2-dimetilheptanonitrilo

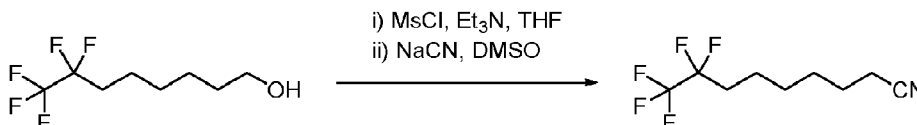


Se disolvió isobutironitrilo (1,4 ml, 16 mmol) en THF (20 ml). Se añadió gota a gota LDA (2 M, 8 ml, 16 mmol) a -78 °C y la solución se agitó durante 30 min. Se añadió 1-bromopentano (1,6 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso.

El siguiente compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
58	 2,2-dimetiloctanonitrilo	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)

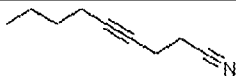
Intermedio 59: 8,8,9,9,9-pentafluorononanitrilo

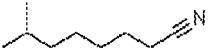


Se añadieron gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,6 ml, 34 mmol) y trietilamina (6,3 ml, 45 mmol) a una solución enfriada de 7,7,8,8,8-pentafluorooctan-1-ol (5,00 g, 22,7 mmol) en THF (32 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se templó con NaHCO₃ sat. ac. (50 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se disolvió en DMSO (32 ml), se añadió cianuro de sodio (3,34 g, 68 mmol) y la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MTBE (200 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar 8,8,9,9,9-pentafluorononanitrilo (4,58 g, 18 mmol, 91 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillento que se usó sin purificación adicional.

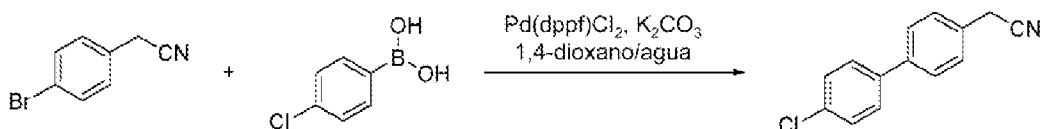
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,49 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,18 (tt, J = 18,8, 7,9 Hz, 2H), 1,63-1,46 (m, 4H), 1,39 (dq, J = 7,4, 3,4 Hz, 4H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
60	 no-4-inenitrilo	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)

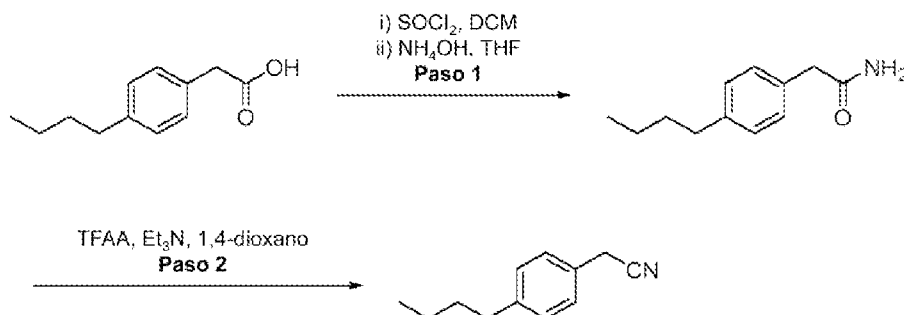
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
106	 7-metiloctanonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,60-1,46 (m, 3H), 1,39-1,23 (m, 4H), 1,20-1,12 (m, 2H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

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



Se añadió aducto de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (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 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró usando un filtro Whatmans GF/F, y se lavó con EtOAc (10 ml). La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetonitrilo (4,32 g, 13 mmol, 71 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



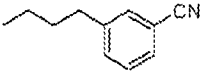
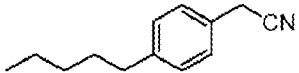
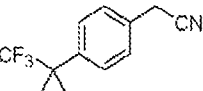
Paso 1

Se añadió 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, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. 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 hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de amonio (19,2 ml, 28 % en peso, 135 mmol) durante 10 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente 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 proporcionar 2-(4-butilfenil)acetamida (1,90 g, 8,9 mmol, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z 192,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

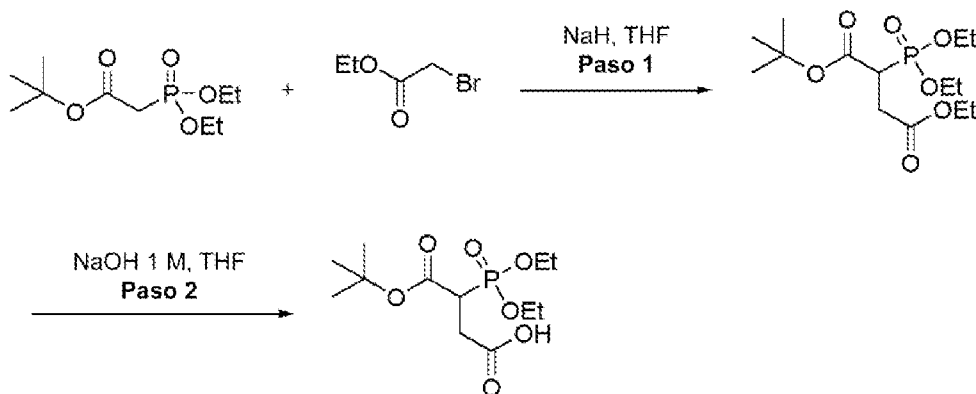
Paso 2

Se añadió gota a gota 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 temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua (30 ml), a continuación 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-(4-butilfenil)acetonitrilo (1,75 g, 9,85 mmol) en forma de un aceite de color marrón. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 usando el mismo procedimiento.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
63	 3-butilbenzonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

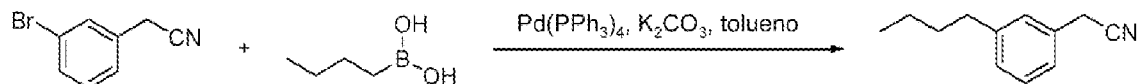
Se añadió en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral, 9,00 g, 225 mmol) a una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butilo (50 ml, 213 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, antes de que se añadiera gota a gota bromoacetato de etilo (23 ml, 210 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, a continuación, se templó con NH_4Cl saturado acuoso (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 proporcionar 2-(dietoxifosforil)succinato de 1-(terc-butil)4-etilo (77,1 g, 182 mmol, 80 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 361,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 2

Se añadió 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 temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró parcialmente hasta aproximadamente 250 ml, a continuación, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó hasta un pH 1 con una solución concentrada de HCl 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 mediante filtración para proporcionar ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (53,00 g, 0,15 mol, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 333,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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- d_6) δ 21,88.

Intermedio 68: 2-(3-butilfenil)acetonitrilo

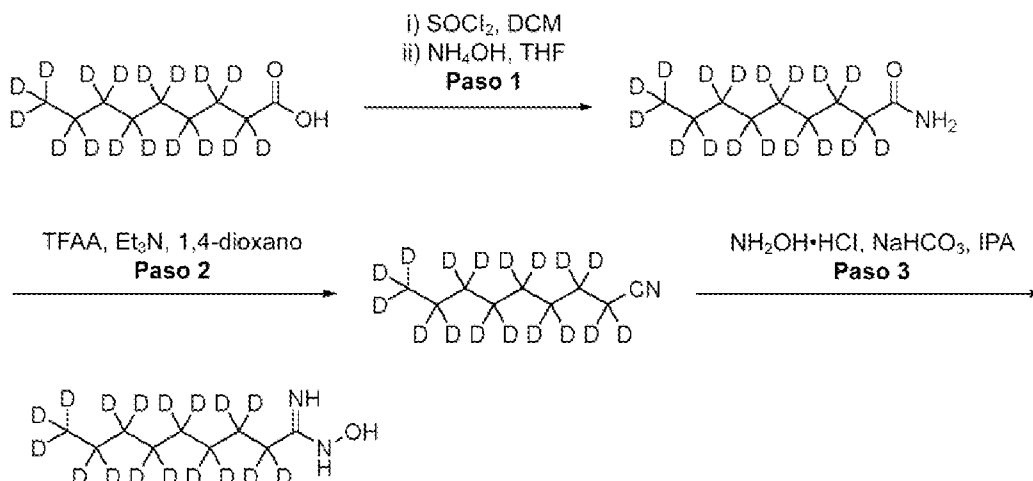


Ácido butilborónico (2,73 g, 26,8 mmol). Se añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (206 mg, 0,18 mmol) y carbonato de potasio (2,47 g, 17,9 mmol) a una solución de 2-(3-bromofenil)acetonitrilo (3,50 g, 17,9 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 10 h, después a temperatura ambiente 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(3-butilfenil)acetonitrilo (2,50 g, 13 mmol, pureza del 90 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 usando el mismo procedimiento.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
69	 3-(4-propilfenil)propanonitrilo	LCMS m/z 174,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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-hidroxinonananimidamida- d_{17}



Paso 1

Una solución agitada de ácido nonanoico- d_{17} (1,00 g, 5,70 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se trató con cloruro de tionilo (2,1 ml, 29 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y, a continuación, 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 (28 % acuoso, 8,0 ml, 57 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente 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 producir nonanamida- d_{17} (844 mg, 4,84 mmol) en forma de un sólido de color blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z 175,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

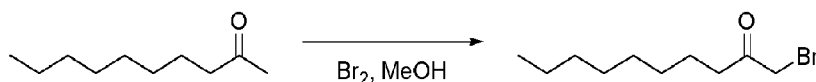
Paso 2

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) gota a gota. La solución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente 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). Se separaron las fases 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 nonanonitrilo-d17 en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g) que se usó en el siguiente paso sin purificación ni análisis adicionales, suponiendo un rendimiento cuantitativo.

Paso 3

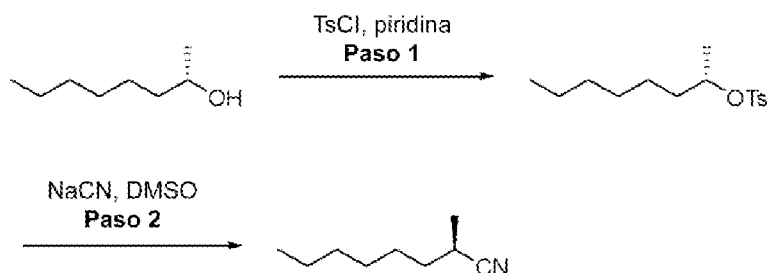
Una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (685 mg, 9,76 mmol) en IPA (10 ml) se trató con bicarbonato de sodio (1,24 g, 14,8 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución de nonanonitrilo-d17 (aprox. 1,2 g, 4,84 mmol [supuesto]) en IPA (5 ml) y, a continuación, la mezcla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

Intermedio 72: 1-bromodecan-2-ona



Se añadió gota a gota 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, a continuación, se añadió 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 (Na₂SO₄) 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 h. La mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO sat. ac. (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 1-bromodecan-2-ona (7,50 g, 31,5 mmol) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. ¹H 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



Paso 1

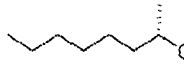
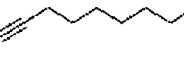
Se añadió en porciones p-TsCl (8,1 g, 42 mmol) a una mezcla de (S)-octan-2-ol (5,0 g, 38 mmol) en piridina (11 ml) a -5 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se templó con hielo y, a continuación, se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 10 % (3 x 100 ml), agua (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (S)-octan-2-ilo (9,86 g, 33 mmol) en forma de un aceite incoloro. 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).

Paso 2

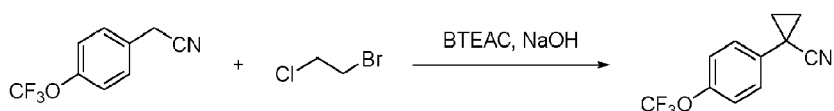
Se añadió cianuro de sodio (1,78 g, 36,2 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de (S)-octan-2-ilo (9,86 g, 33 mmol) en DMSO (50 ml) a 50 °C. La mezcla se agitó durante 18 h a 50 °C y se enfrió a TA. Se añadió agua (500 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar (R)-2-metiloctanonitrilo (3,47 g,

22 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H 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, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

5 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento.

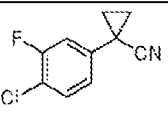
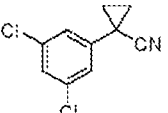
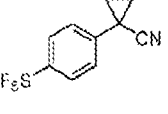
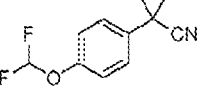
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
74	 (S)-2-metiloctanonitrilo	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,70-2,52 (m, 1H), 1,74-1,23 (m, 13H), 0,98-0,78 (m, 3H)
75	 no-8-yneitrilo	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,75 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 2,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,16 (td, $J = 6,9, 2,7$ Hz, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 4H).

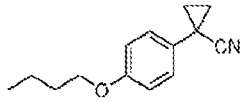
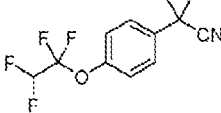
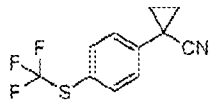
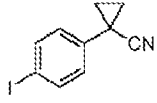
Intermedio 76: 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



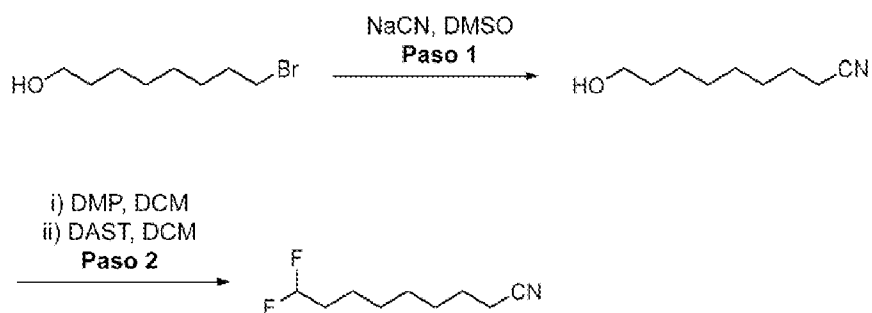
Se añadió gota a gota una solución de NaOH (5,97 g, 149 mmol) en agua (8 ml) a una mezcla de 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo (5,00 g, 25 mmol), 1-bromo-2-cloroetano. (3,1 ml, 37,3 mmol) y cloruro de bencil(trietil)amonio (113 mg, 0,5 mmol) a 50 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h, después a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (2 x 100 ml), agua (100 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (5,42 g, 21 mmol, 86 % de pureza) en forma de un aceite de color naranja. ^1H 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 usando el mismo procedimiento.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
77	 1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 -sulfaneyl)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47-6,98 (m, 5H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H)

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
	1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	
110	 1-(4-butoxifenil)ciclopropano-1-carbonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	^1H 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

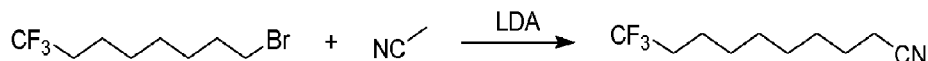
Se añadió cianuro de sodio (0,84 g, 17,2 mmol) a una solución de 8-bromooctan-1-ol (3,00 g, 14,4 mmol) en DMSO (24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, a continuación, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 9-hidroxinonanonitrilo (1,45 g, 9,1 mmol) en forma de un aceite traslúcido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 2

Se añadió en porciones DMP (5,54 g, 13,1 mmol) 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 hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se templó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar

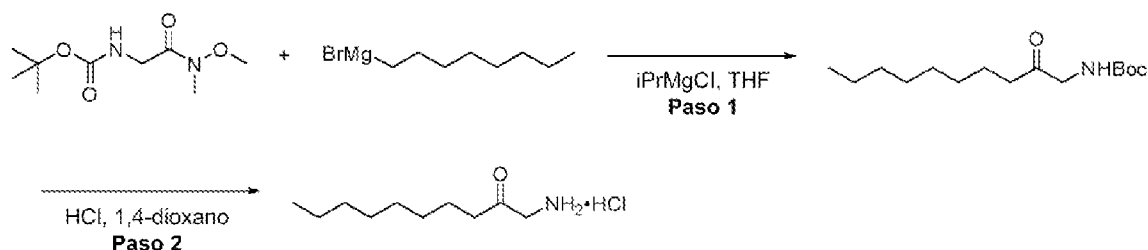
9-oxononanonitrilo, que se diluyó directamente en DCM (35 ml) y, a continuación, se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (2,46 ml, 18,6 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se templó con NaHCO sat. ac. hasta un pH 7. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 9,9-difluorononanonitrilo (0,490 g, 2,5 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H 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 añadió n-butilitio (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, a continuación, se enfrió a -78 °C. Se añadió 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 añadió 8-bromo-1,1,1-trifluorooctano (4,8 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h, a continuación, se templó con NH₄Cl sat. ac. (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo 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



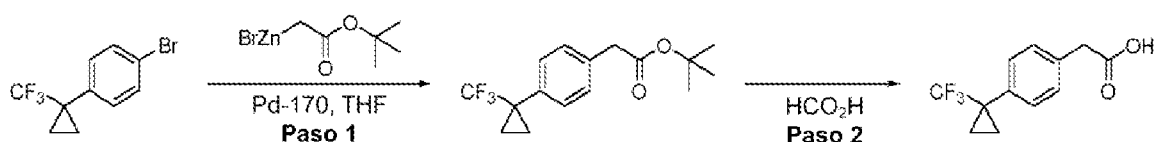
Paso 1

Se añadió gota a gota 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 añadió gota a gota bromuro de octilmagnesio (2 M en THF, 42 ml, 84 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se templó con HCl 1 M (100 ml). Se separaron las fases 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 (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-40 %/isohexano) para proporcionar (2-oxodecil)carbamato de terc-butilo (16,5 g, 55 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. ¹H 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).

Paso 2

Se añadió gota a gota HCl (4 M en 1,4-dioxano, 46 ml, 0,18 mol) a una solución de (2-oxodecil)carbamato de terc-butilo (16,5 g, 56 mmol, 90 % de pureza) en 1,4-dioxano (100 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 18 h a TA. Se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 18 ml, 72 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para proporcionar clorhidrato de 1-aminodecan-2-ona (13,0 g, 53 mmol, 85 % de pureza) en forma de un sólido de color marrón pálido que se usó sin purificación adicional. ¹H 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



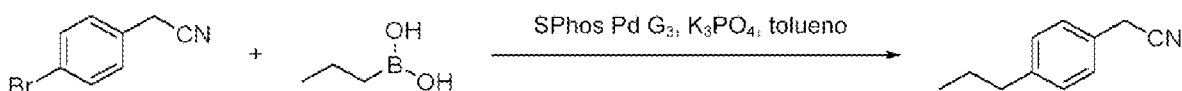
Paso 1

Una solución de 1-bromo-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benceno (1,00 g, 3,77 mmol) y Pd-170 (50 mg, 75 μ mol) en THF (20 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,45 M en THF, 9,2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, a continuación, se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (20 ml). Se separaron las fases 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo (0,653 g, 2,2 mmol) en forma de un aceite de color amarillo transparente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 2

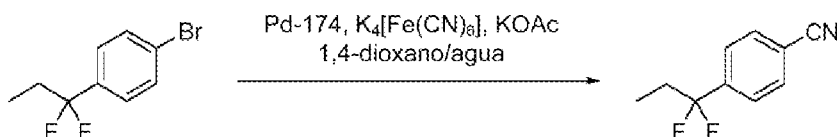
Una mezcla de 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo (0,653 g, 2,2 mmol) y ácido fórmico (4,1 ml, 109 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se coevaporó con tolueno (2 x 10 ml) para proporcionar ácido 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acético (0,625 g, 2,1 mmol, 84 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 añadió tolueno (20 ml) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-(4-propilfenil)acetonitrilo (0,98 g, 5,8 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

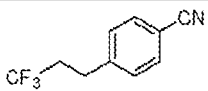
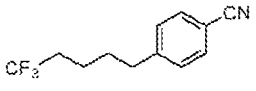
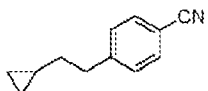
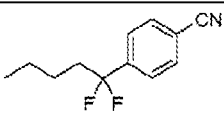
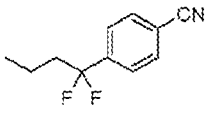
Intermedio 114: 4-(1,1-difluoropropil)benzonitrilo



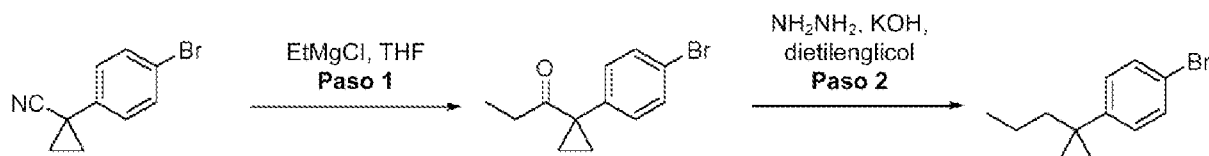
Una mezcla de acetato de potasio (209 mg, 2,1 mmol), ferrocianuro de potasio (783 mg, 2,1 mmol) y 1-bromo-4-(1,1-difluoropropil)benceno (1,00 g, 4,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos antes de la adición de Pd-174 (153 mg, 210 μ mol). Se continuó el burbujeo durante 2 min más y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (35 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 4-(1,1-difluoropropil)benzonitrilo (0,780 g, 3,3 mmol, 77 % pureza) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 usando el mismo procedimiento.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
115	 4-(1-propilciclopropil)benzonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
116	 4-(3,3,3-trifluoropropil)benzonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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	 4-(1,1-difluorobutil)benzonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -94,17

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



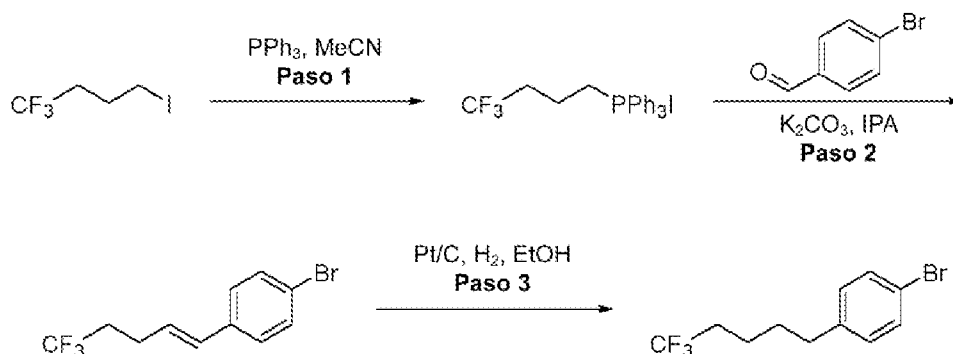
Paso 1

Se añadió gota a gota 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 TA. A continuación, se agitó la mezcla a 70 °C durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en NH_4Cl sat. ac. (75 ml). Se añadió H_2SO_4 diluido (1 M, 15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, a continuación, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)propan-1-ona (4,61 g, 18,2 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 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 hasta 200 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 1-bromo-4-(1-propilciclopropil)benceno (3,73 g, 15 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 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 temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en tolueno (15 ml) y se agitó a 85 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con tolueno (2 x 20 ml) para proporcionar yoduro de trifenil(4,4,4-trifluorobutil)fosfonio (10,5 g, 19 mmol, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 373,0 (M-I)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

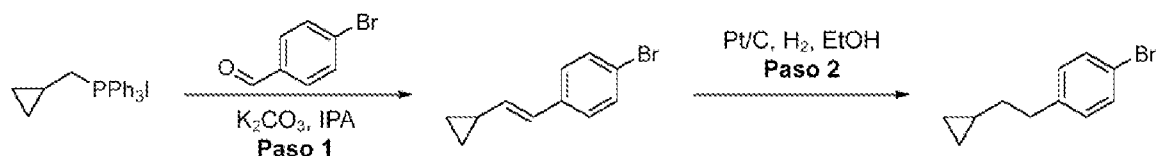
Paso 2

Se añadió 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 IPA (100 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente 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 sobre gel de sílice (DCM al 0-10 %/isohexano para proporcionar (E)-1-bromo-4-(5,5,5-trifluoropent-1-en-1-yl)benzene (4,81 g, 16 mmol) en forma de un aceite incoloro y transparente como una mezcla 83:17 de isómeros. ¹H 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)].

Paso 3

Una suspensión de (E)-1-bromo-4-(5,5,5-trifluoropent-1-en-1-yl)benzene (4,81 g, 16 mmol) y Pt/C al 1 % (50 % húmedo, 950 mg) en EtOH (75 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (isohexano al 100 %) para proporcionar 1-bromo-4-(5,5,5-trifluoropentil)benzene (4,33 g, 14 mmol, 90 % de pureza) en forma de un líquido transparente e incoloro. ¹H 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)benzene



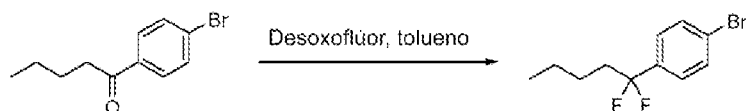
Paso 1

Se añadió 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 hasta 80 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente 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 sobre gel de sílice (DCM al 0-10 %/isohexano para proporcionar (E)-1-bromo-4-(2-ciclopropilvinil)benzene (4,28 g, 18 mmol) en forma de un sólido de color blanco como una mezcla 76:24 de isómeros. ¹H 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) [los datos corresponden al isómero (E)].

Paso 2

Una suspensión de (E)-1-bromo-4-(2-ciclopropilvinil)benceno (4,28 g, 18 mmol) y Pt/C al 1 % (50 % húmedo, 800 mg) en EtOH (60 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 6 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (isohexano al 100 %) para proporcionar 1-bromo-4-(2-ciclopropiletil)benceno (4,46 g, 12 mmol, 61 % de pureza) en forma de un líquido transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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

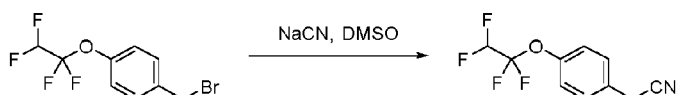


Se cargó un matraz de PTFE con 1-(4-bromofenil)pentan-1-ona (2,50 g, 10,4 mmol). Se añadió gota a gota desoxofluor (50 % en peso en tolueno, 19 ml, 52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 16 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en NaHCO_3 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 1-bromo-4-(1,1-difluoropentil)benceno (1,96 g, 7,2 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 usando el mismo procedimiento.

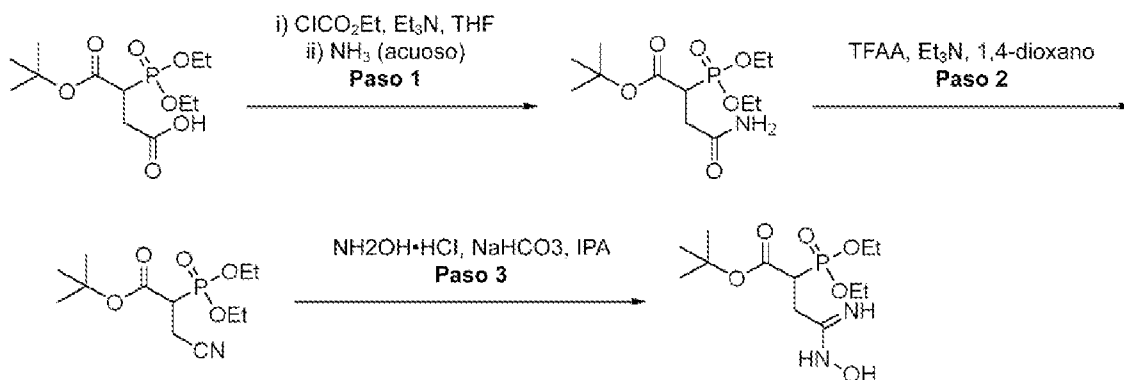
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
125	1-bromo-4-(1,1-difluorobutil)benceno	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,25-2,07 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -92,91.

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



Se añadió 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 la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 3 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente 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 proporcionar 2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetonitrilo (4,76 g, 20 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H 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



Paso 1

Se añadió gota a gota 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, a continuación, se añadieron más trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) y cloroformiato de etilo (2,0 ml, 21 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota amoníaco (30 % acuoso, 25 ml, 0,39 mol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, a continuación, se concentró hasta aproximadamente 50 mililitros. La mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl sat. ac. (400 ml), salmuera (400 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se trituró con MTBE (200 ml) y el sólido resultante se aisló mediante filtración para proporcionar 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (10,66 g, 34 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 254,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 23,19.

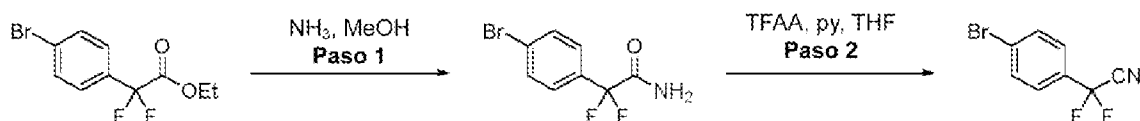
Paso 2

Se añadió en porciones anhídrido trifluoroacético (17,9 ml, 129 mmol) 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). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 60 h. La mezcla de reacción se templó con agua (100 ml) y la mezcla se concentró parcialmente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-ciano-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (6,63 g, 22 mmol) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 236,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 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 minutos antes de que se añadiera 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 temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %/DCM) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-4-(hidroxiamino)-4-iminobutanoato de terc-butilo (4,83 g, 15 mmol) en forma de sólido ceroso de color verde pálido. LCMS m/z 325,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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-difluoroacetnitrilo



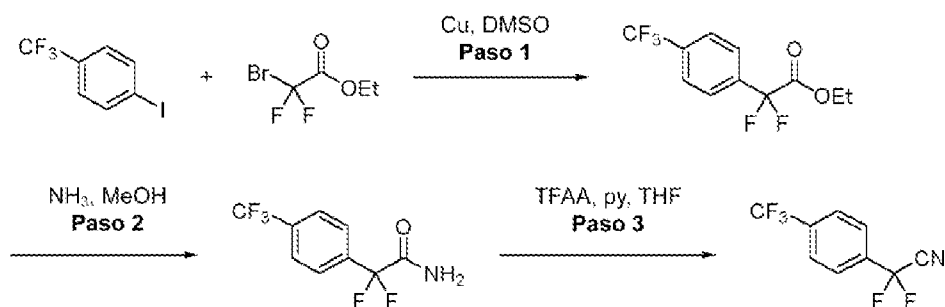
Paso 1

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 temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetamida (3,0 g, 10 mmol, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H 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).

Paso 2

Se añadió gota a gota 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, a continuación, se dejó calentar hasta temperatura ambiente 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 (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetnitrilo (1,9 g, 7,2 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente de color naranja pálido. ¹H 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)acetnitrilo



Paso 1

Se añadieron 1-yodo-4-(trifluorometil)benzene (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 hasta 60 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-20 %/isohexano) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (13,17 g, 45 mmol, 92 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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-d_6) δ -61,64, -102,28.

Paso 2

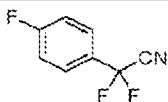
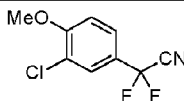
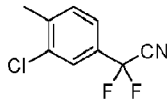
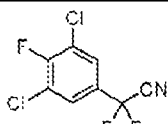
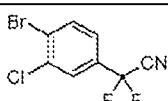
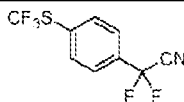
Se preparó según el procedimiento descrito para el Intermedio 128, Paso 1, a partir de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (8,00 g, 29,8 mmol) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,25 g, 22 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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-d_6) δ -61,49, -102,79.

Paso 3

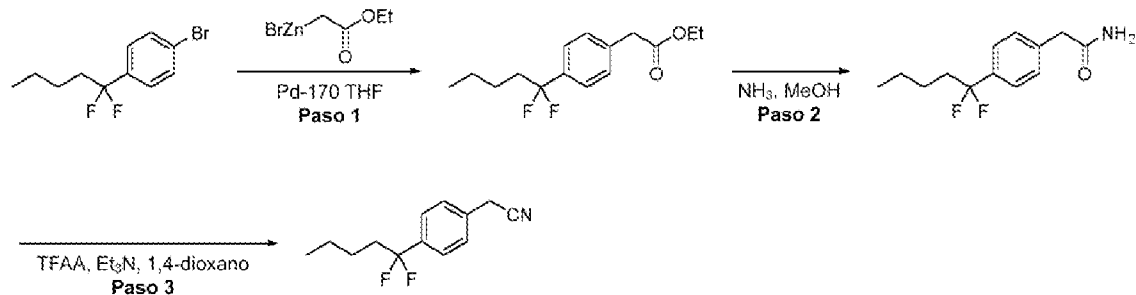
Se preparó según el procedimiento descrito para el Intermedio 128, Paso 2, a partir de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,25 g, 22 mmol) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetoniitrilo (3,35 g, 15 mmol) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -61,90, -83,33.

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
130	 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetoniitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09-7,90 (m, 2H), 7,73-7,56 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -56,82, -81,95
197	 2,2-difluoro-2-(4-iodofenil)acetoniitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12-7,97 (m, 2H), 7,65-7,51 (m, 2H)
198	 2,2-difluoro-2-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)fenil)acetoniitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25-8,17 (m, 2H), 8,14-8,05 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -83,43

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
199	 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03-7,82 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -81,05 (d, J = 3,6 Hz), -105,97
200	 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacetonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81-7,95 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -82,95 (d, J = 3,3 Hz), -109,72
203	 2-(4-bromo-3-clorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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-d ₆) δ -83,06
204	 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometil)tio)fenil)acetonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03-7,97 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -41,22, -82,99.

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



Paso 1

Se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos en una solución de 1-bromo-4-(1,1-difluoropentil)benzene (1,00 g, 3,80 mmol) y Pd-170 (51 mg, 76 μmol) en THF (20 ml). Se añadió gota a gota bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (0,34 M en THF, 25 ml, 8,4 mmol). La mezcla se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 16 h, a continuación, se enfrió

hasta temperatura ambiente 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetato de etilo (0,651 g, 2,4 mmol) en forma de un aceite transparente de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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-d_6) δ -92,45.

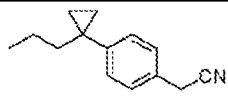
Paso 2

Se cargó un vial grande para microondas Biotage 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 hasta 75 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El recipiente se recargó con amoníaco (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 sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetamida (0,471 g, 1,9 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 242,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES $^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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-d_6) δ -92,25.

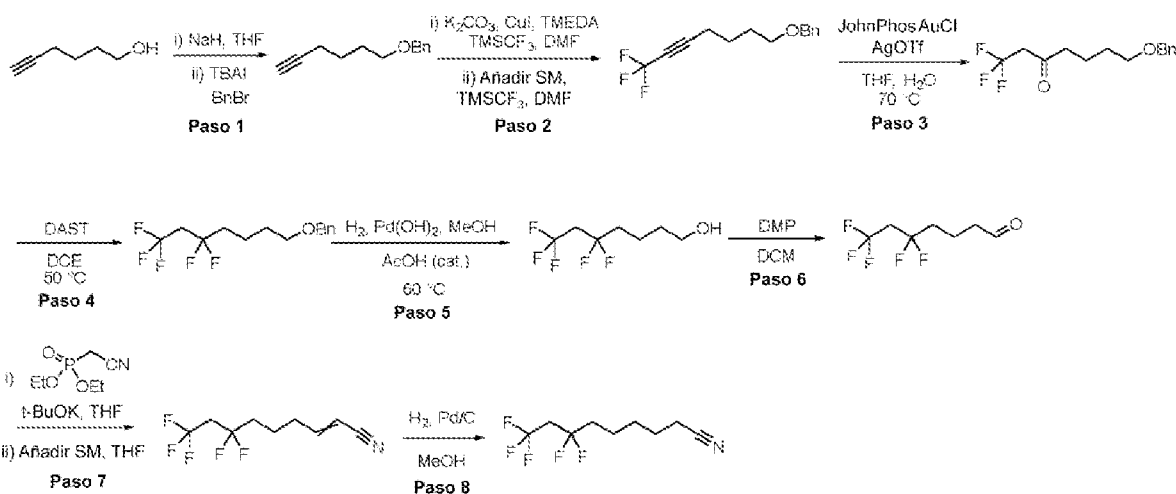
Paso 3

Se preparó según el procedimiento descrito para el Intermedio 62, Paso 2, a partir de 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetamida (0,471 g, 1,9 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)acetonitrilo (0,394 g, 1,7 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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-d_6) δ -92,67.

El siguiente compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento.

Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
205	 2-(4-(1-propilciclopropil)fenil)acetonitrilo	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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-pentafluorononanitrilo



Paso 1

Se añadió 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 añadieron 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 añadió una 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 ultrarrápida en columna (120 g de sílice, EtOAc al 10-20 %/éter de petróleo) para dar ((hex-5-in-1-iloxi)metil)benceno (70 g, 372 mmol, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 189,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 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 agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de aire seco durante 15 min. Se añadió TMSCF_3 (15,2 g, 106 mmol) y la mezcla de color verde intenso resultante se agitó durante 5 minutos más y, a continuación, se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió en una porción 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), preenfriada a 0 °C. Después de 30 min a 0 °C, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h bajo una atmósfera de aire seco. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, a continuación, 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 ultrarrápida en columna (120 g de sílice, EtOAc al 10-20 %/éter de petróleo) para dar (((7,7,7-trifluorohept-5-in-1-il)oxi)metil)benceno (6,8 g, 26,5 mmol, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método A) m/z 274,4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ (ES^+).

Paso 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 añadió 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 hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, EtOAc al 10-30 %/éter de petróleo) para dar 7-(benciloxi)-1,1,1-trifluoroheptan-3-ona (2,0 g, 7,3 mmol, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método A) m/z 275,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 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 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 ultrarrápida en columna (80 g de sílice, EtOAc al 10-40 %/éter de petróleo) para dar (((5,5,7,7,7-pentafluoroheptil)oxi)metil)benceno (5,5 g, 18,6 mmol, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ^1H 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).

Paso 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 le añadió catalizador de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 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 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 dar 5,5,7,7,7-pentafluoroheptan-1-ol (4,8 g, 23,3 mmol, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 6

A una solución de 5,5,7,7,7-pentafluoroheptan-1-ol (4,8 g, 23,3 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió periodinano de Dess-Martin (14,8 g, 35 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se templó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 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 ultrarrápida en columna (40 g de sílice, EtOAc al 10-50 %/éter de petróleo) para dar 5,5,7,7,7-pentafluoroheptanal (3,6 g, 17,6 mmol, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ^1H 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).

Paso 7

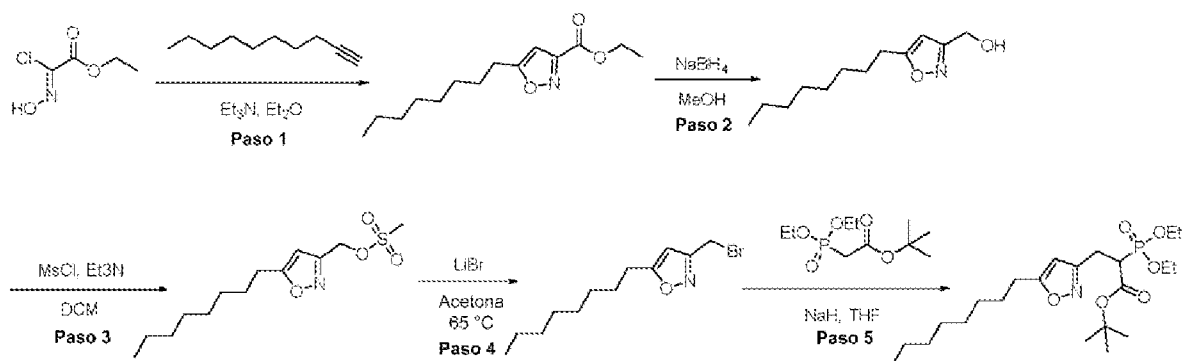
Se añadió gota a gota una solución de terc-butóxido de potasio en THF (20 % en peso, 15,0 g, 26,4 mmol) a una solución de cianometilfosfonato de dietilo (4,7 g, 26,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción

se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 min, a continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió 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 templó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, EtOAc al 10-40 %/éter de petróleo) para dar 7,7,9,9,9-pentafluoronon-2-enenitrilo (3,5 g, 15,4 mmol, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) 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.

Paso 8

Una mezcla de 7,7,9,9,9-pentafluoronon-2-enenitrilo (3,5 g, 15,4 mmol) y Pd/C al 20 % (50 % en peso en agua, 700 mg) en EtOAc (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C para dar 7,7,9,9,9-pentafluorononanitrilo (3,1 g, 13,5 mmol, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) 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



Paso 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 Et₂O (25 mL) a 0 °C se le añadió trietilamina (1,79 ml, 13,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se templó 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 sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc/éter de petróleo 1:50-1:10) para dar 5-octilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3 g, 11,8 mmol, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 286,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 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 añadió NaBH₄ (887 mg, 23,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se templó 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 Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 30 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-30 %/éter de petróleo) para dar (5-octilisoxazol-3-il)metanol (2 g, 9,47 mmol, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 212,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 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 añadió 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 dar el metanosulfonato de (5-octilisoxazol-3-il)metilo bruto (878 mg, 3,0 mmol, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 290,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

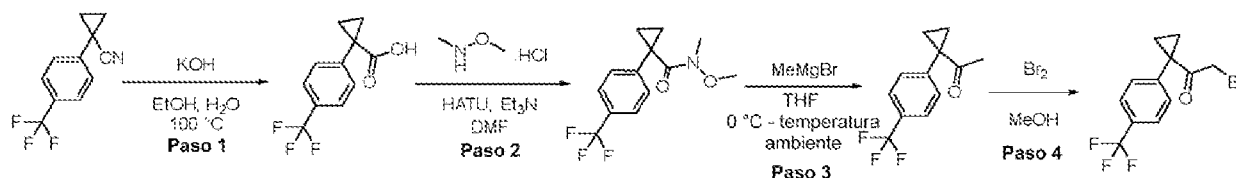
Paso 4

A una solución de metanosulfonato de (5-octilisoxazol-3-il)metilo (878 mg, 3,0 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió LiBr (779 mg, 9,0 mmol), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se templó 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 Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-30 %/éter de petróleo) para dar 3-(bromometil)-5-octilisoxazol (600 mg, 2,2 mmol, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 274,2/276,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 5

A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butilo (553 mg, 2,2 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió 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. A continuación, se añadió 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 templó 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 sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-80 %/éter de petróleo) para dar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octilisoxazol-3-il)propanoato de terc-butilo (500 mg, 1,1 mmol, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 446,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 134: 2-bromo-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etan-1-ona



Paso 1

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 H₂O (15 ml) se agitó 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 un pH = 4 usando HCl acuoso diluido (1 M) y, a continuación, se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C para dar ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxílico (3,2 g, 13,9 mmol, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en el próximo paso. ¹H 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).

Paso 2

A una solución de ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxílico (3,2 g, 13,9 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,07 g, 41,7 mmol) y HATU (10,56 g, 27,8 mmol) en dimetilformamida (70 ml) a 0 °C se le añadió Et₃N (9,83 g, 97,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación, se templó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 20-33 %/éter de petróleo) para dar N-metoxi-N-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxamida (3,5 g, 12,8 mmol, 92 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 274,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

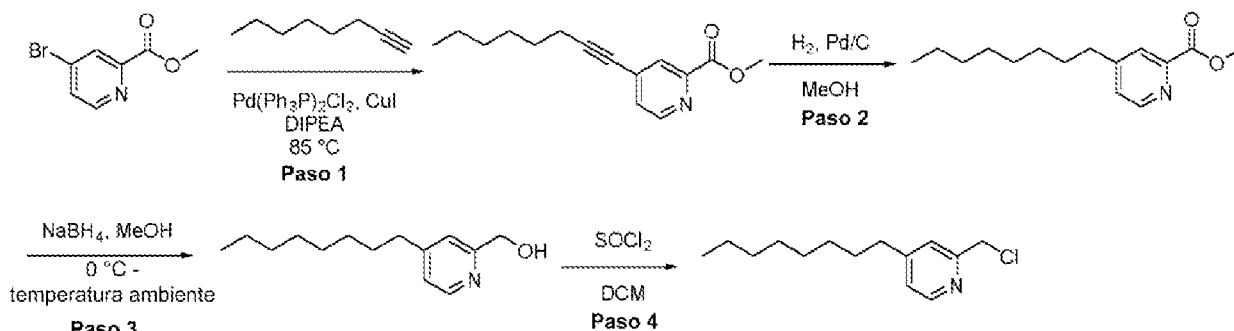
Paso 3

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 añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (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 templó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-10 %/éter de petróleo) para dar 1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etan-1-ona (2,5 g, 11,0 mmol), 99 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 229,3 (M+Na)⁺ (ES⁺).

Paso 4

A una solución de 1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etan-1-ona (2,2 g, 9,64 mmol) en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota Br₂ (2,31 g, 14,46 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH = 7 usando NaHCO₃ acuoso saturado y, a continuación, 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 capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-10 %/éter de petróleo) para dar 2-bromo-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etan-1-ona (1,4 g, 4,56 mmol, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H 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



Paso 1

Una mezcla de 4-bromopicolinato de metilo (2,80 g, 13,0 mmol), oct-1-ino (5,70 g, 51,8 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (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 enfrió 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 Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (120 g de sílice, EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para dar 4-(oct-1-in-1-il)picolinato de metilo (2,40 g, 9,78 mmol, 75 %) en forma de un aceite oscuro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 246,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 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 bajo una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para dar 4-octilpicolinato de metilo (2,20 g, 8,82 mmol, 90 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 250,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

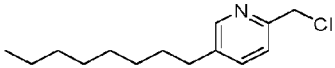
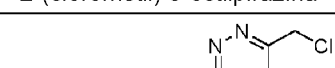
A una solución de 4-octilpicolinato de metilo (2,20 g, 8,82 mmol) en MeOH (44 ml) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (3,35 g, 88,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se templó con agua (40 ml) y se concentró a presión reducida a 40 °C para eliminar 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 Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para dar (4-octilpiridin-2-il)metanol (1,20 g, 5,42 mmol, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 222,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 4

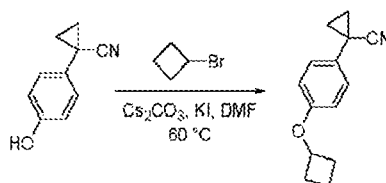
A una solución de (4-octilpiridin-2-il)metanol (1,20 g, 5,42 mmol) en DCM (27 ml) a temperatura ambiente se le añadió SOCl₂ (1,90 g, 16,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida a 30 °C y el residuo se diluyó con H₂O (10 ml), se ajustó hasta un pH = 4 usando HCl acuoso diluido (2 M) y se extrajo con MTBE (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 2 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (20 g de sílice, MTBE al 0-30 %/éter de petróleo) para dar 2-(clorometil)-4-octilpiridina (1,30 g, 5,42 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 240,4/242,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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:

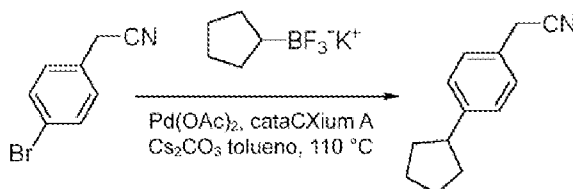
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
136	 2-(clorometil)-5-octilpiridina	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 240,4/242,4 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
137	 2-(clorometil)-5-octilpirimidina	LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 241,4/243,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺).
142	 2-(clorometil)-5-octilpirazina	LCMS: (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), Cs₂CO₃ (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 enfrió 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 una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 x 30 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (1,10 g, 5,16 mmol, 68 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 214,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

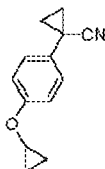
Intermedio 140: 2-(4-ciclopentilfenil)acetonitrilo



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 enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, EtOAc al 0-10 %/éter de petróleo) para dar 2-(4-ciclopentilfenil)acetonitrilo (470 mg, 2,54 mmol, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

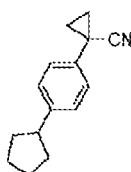
^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) δ : 7,26-7,22 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H).

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



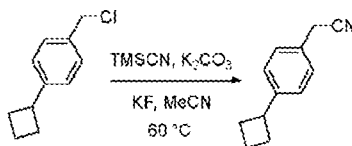
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 138, excepto que la mezcla de reacción se calentó hasta 200 °C en un reactor para microondas durante 1,5 h. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 200,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

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



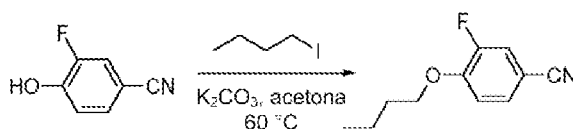
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 140. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 212,4 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

Intermedio 152: 2-(4-ciclobutilfenil)acetonitrilo



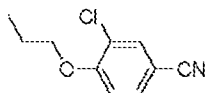
A una solución de 1-(clorometil)-4-ciclobutilbenceno (2,7 g, 15 mmol), K_2CO_3 (3,1 g, 22,5 mmol) y KF (1,3 g, 22,5 mmol) en MeCN (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente gota a gota TMSCN (2,2 g, 22,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y MTBE (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa 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 ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-15 %/éter de petróleo) para dar 2-(4-ciclobutilfenil)acetonitrilo (1,9 g, 11,1 mmol, 74 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 172,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

Intermedio 154: 4-butoxi-3-fluorobenzonitrilo



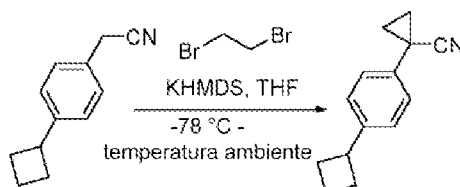
Una mezcla de 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (1,00 g, 7,29 mmol), K_2CO_3 (2,01 g, 14,6 mmol) y 1-yodobutano (2,01 g, 10,94 mmol) en acetona (15 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, EtOAc al 20-40 %/éter de petróleo) para dar 4-butoxi-3-fluorobenzonitrilo (1,20 g, 6,21 mmol, 85 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 194,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

Intermedio 156: 3-cloro-4-propoxibenzonitrilo



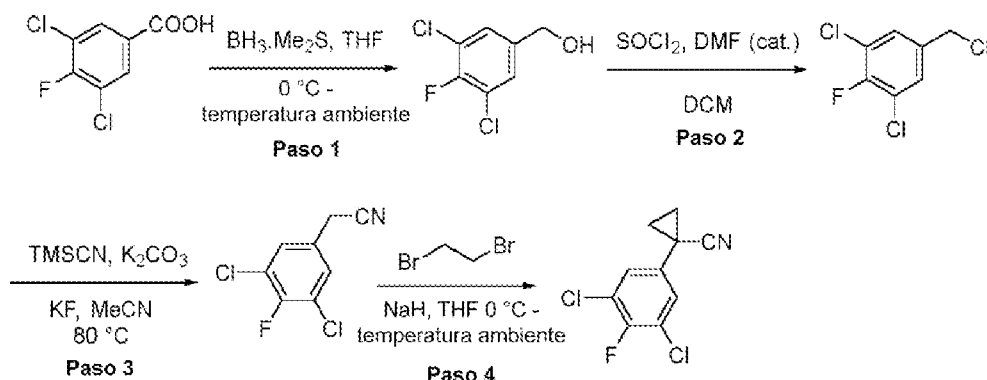
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 154, usando 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (1,40 g, 9,12 mmol) y 1-yodopropano (1,69 g, 10,0 mmol). Rendimiento: 1,50 g, 7,67 mmol, 84 %. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 196,3/198,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

5 Intermedio 158: 1-(4-ciclobutilfenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



15 A una solución de 2-(4-ciclobutilfenil)acetoniitrilo (Intermedio 152, 1,00 g, 5,84 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se le añadió 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. A continuación, se añadió 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 templó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (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 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-10 %/éter de petróleo) para dar 1-(4-ciclobutilfenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (350 mg, 1,77 mmol, 30 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 198,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) 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



Paso 1

45 A una solución de ácido 3,5-dicloro-4-fluorobenzoico (9,00 g, 43,1 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió una solución del complejo BH₃.Me₂S 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 templó con MeOH (20 ml), se concentró a presión reducida a 30 °C y el residuo se diluyó con MTBE (30 ml) y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 0-40 %/éter de petróleo) para dar (3,5-dicloro-4-fluorofenil)metanol (8,00 g, 41,0 mmol, 95 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ: 7,32 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H). No se observó un protón intercambiable.

Paso 2

60 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 añadió SOCl₂ (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 templó 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 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 0-5 %/éter de petróleo) para dar 1,3-dicloro-5-(clorometil)-2-fluorobenceno (7,60 g, 35,6 mmol, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃) δ: 7,35 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H).

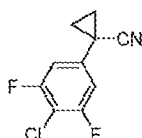
Paso 3

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) 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 ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)acetonitrilo (3,20 g, 15,7 mmol, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ : 7,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H).

Paso 4

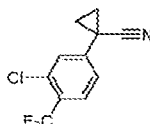
A una solución de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)acetonitrilo (1,00 g, 4,90 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (60 % en peso, 431 mg, 10,8 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió 1,2-dibromoetano (1,00 g, 5,39 mmol), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se templó 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 ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (800 mg, 3,48 mmol, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H 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



Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 161, a partir de ácido 4-cloro-3,5-difluorobenzoico (2,00 g, 10,39 mmol), excepto que en el Paso 2 se calentó a 40 °C durante 2 h. Rendimiento: 400 mg. Sólido de color blanco. ^1H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ : 6,96-6,89 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H).

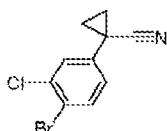
Intermedio 166: 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 161, Paso 2 al Paso 4, a partir de (3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)metanol (5,8 g, 27,5 mmol), excepto que en el Paso 2 se agitó a temperatura ambiente durante la noche y en el Paso 4 se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Rendimiento: 480 mg.

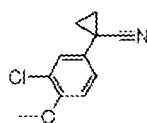
Sólido de color blanquecino. ^1H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$) δ : 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H).

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



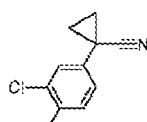
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 161, Paso 2 al Paso 4, a partir de (4-bromo-3-clorofenil)metanol (6,00 g, 27,2 mmol), excepto que en el Paso 2 se agitó a 0 °C durante 2 h y en el Paso 4 se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Rendimiento: 1,0 g. Sólido de color blanco. ^1H 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



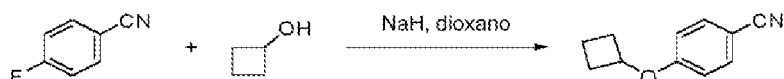
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 161, Paso 2 al Paso 4, a partir de (3-cloro-4-metoxifenil)metanol (3,30 g, 19,1 mmol), excepto que en el Paso 2 se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y en el Paso 4 se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Rendimiento: 425 mg. Sólido de color blanco. ^1H 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



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

Intermedio 206: 4-ciclobutoxibenzonitrilo

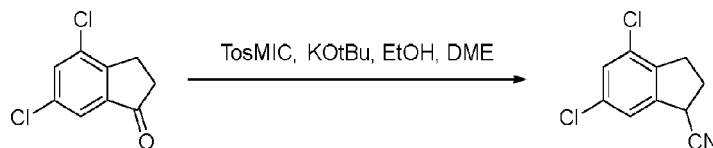


Se añadió gota a gota ciclobutanol (1,2 ml, 15 mmol) a una suspensión de NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 0,69 g, 17 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, antes de que se añadiera 4-fluorobenzonitrilo (0,50 g, 4,1 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se templó con EtOH (1 ml), a continuación, 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-20 %/isohexano) para proporcionar 4-ciclobutoxibenzonitrilo (0,74 g, 3,8 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 usando el mismo procedimiento.

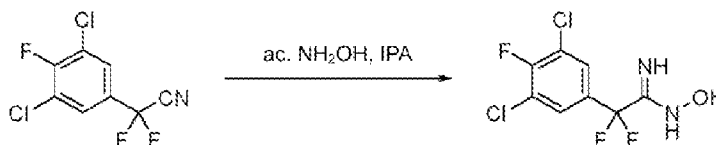
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
207	 4-ciclopentiloxibenzonitrilo	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79-7,66 (m, 2H), 7,14-6,99 (m, 2H), 4,98-4,86 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,78-1,49 (m, 6H)
208	 (R)-4-(sec-butoxi)benzonitrilo	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 añadió en porciones tercio-butoxido 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 temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió 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 (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonitrilo (0,207 g, 0,93 mmol) en forma de un sólido de color naranja. ¹H 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

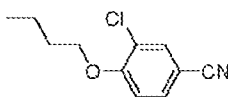


Se añadió hidroxilamina (50 % en agua, 1,0 ml, 17,6 mmol) a una solución de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetnitrilo (2,818 g, 11,74 mmol) en IPA (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se coevaporó con tolueno (3 x 10 ml) para proporcionar 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (3,06 g, 11 mmol) en forma de un sólido de color naranja. LCMS m/z 273,0/275,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 1H), 7,74 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,16 (s, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -96,06 (d, J = 2,5 Hz), -113,42 - -116,00 (m).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo procedimiento.

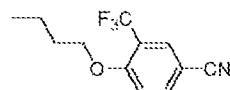
Número del intermedio	Estructura / Nombre	Datos caracterizadores
213	2-(4-bromo-3-clorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida	LCMS m/z 299,1/301,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,12 (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-d ₆) 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



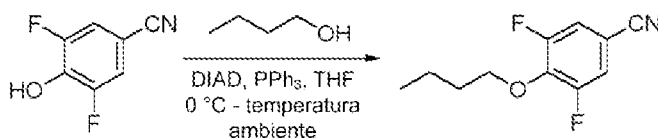
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 154, usando 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (1,00 g, 6,54 mmol). Rendimiento: 1,20 g, 5,72 mmol, 88 %. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 210,3/212,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 217: 4-butoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo



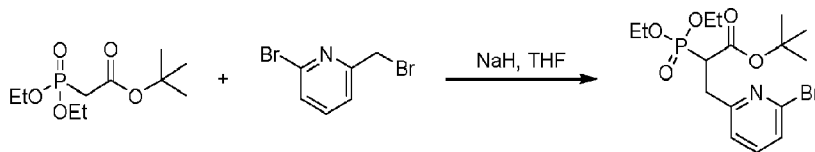
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Intermedio 154, usando 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,40 g, 7,48 mmol). Rendimiento: 1,50 g, 6,17 mmol, 82 %. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 244,2 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Intermedio 219: 4-butoxi-3,5-difluorobenzonitrilo



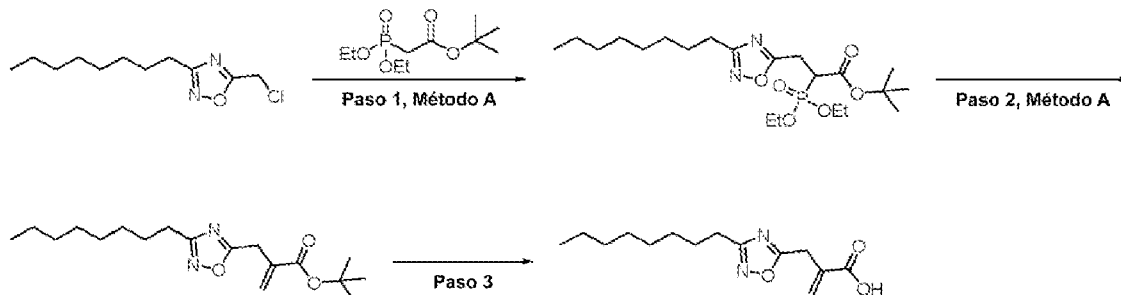
A una solución de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo (750 mg, 4,84 mmol), butan-1-ol (393 mg, 5,32 mmol) y PPh_3 (2,54 g, 9,68 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió DIAD (1,96 g, 9,68 mmol), y la mezcla de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se templó 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 ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-2 %/éter de petróleo) para dar 4-butoxi-3,5-difluorobenzonitrilo (750 mg, 3,55 mmol, 73 %) en forma de un líquido de color 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 añadió gota a gota 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 temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió en porciones 2-bromo-6-(bromometil)piridina (1,0 g, 4,0 mmol) y, a continuación, la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación, 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para producir 3-(6-bromopiridin-2-ilo) -2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,07 g, 2,4 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS: m/z 442,2/444,4 ($M+H$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,413 g, 0,92 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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^+).

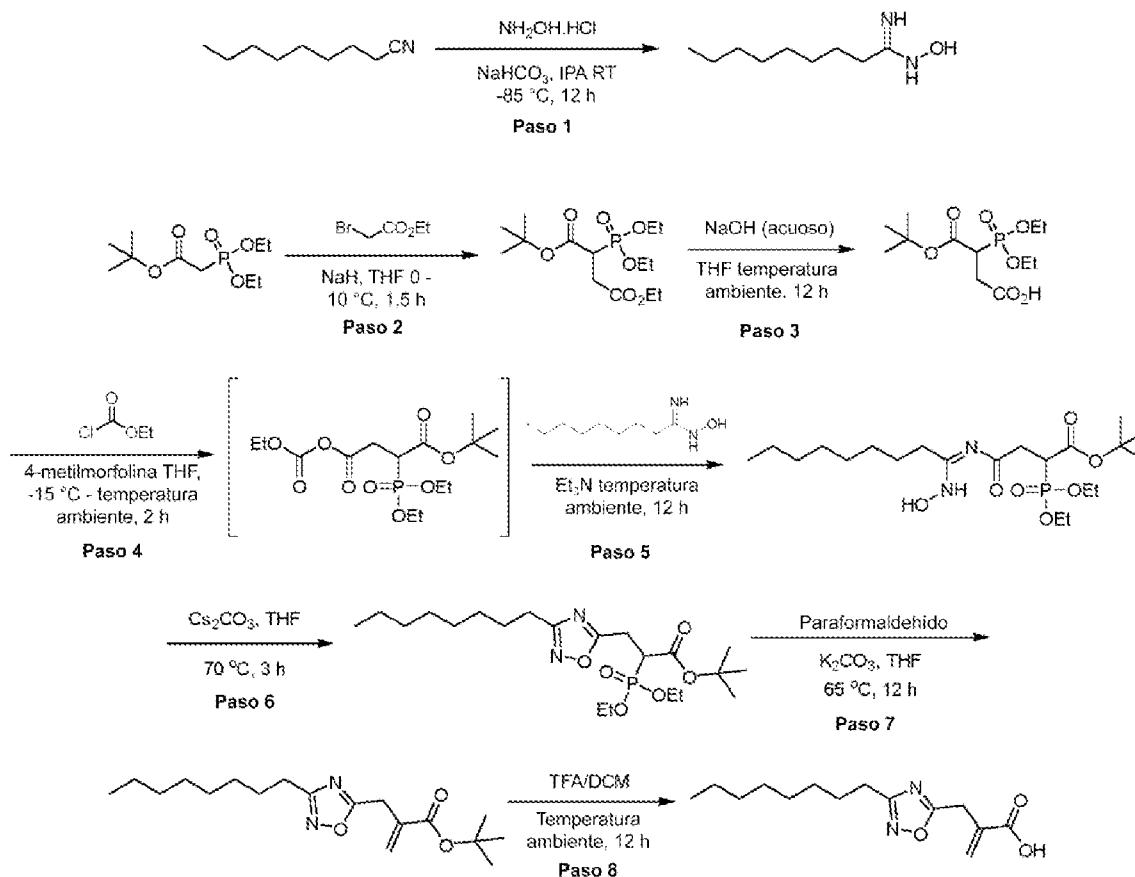
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,105 g, 0,322 mmol) en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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^+).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,059 g, 0,22 mmol) en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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:



Paso 1

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (72,9 g, 1,05 mol) en isopropanol (420 ml) se le añadió NaHCO₃ (150 g, 1,78 mol) en una porción. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió a la mezcla nonanonitrilo (73,0 g, 524 mmol) en una porción. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con isopropanol (2 x 200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida a 45 °C para dar la *N*-hidroxinonanimidamida bruta (80 g, 464 mmol, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 2

Se realizaron 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 añadió 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, a continuación, se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (179 g, 1,07 mol) a la mezcla a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 10 °C, a continuación, se vertió en una solución (2 l) acuosa de NH₄Cl 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 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 45 °C para dar 2-(dietoxifosforil)succinato de 1-(terc-butilo)4-etilo (1,80 kg, 5,32 mol, 89 % bruto) en forma de un aceite incoloro. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H 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).

Paso 3

Se realizaron cuatro reacciones en paralelo. A una solución de 2-(dietoxifosforil)succinato de 1-(terc-butilo)4-etilo (300 g, 887 mmol) en tetrahidrofurano (1,48 l) se le añadió una solución acuosa de NaOH (1 M, 1,21 l, 1,21 mol) en un porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se combinaron cuatro reacciones para el tratamiento final. 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 hasta 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 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 45 °C. El producto bruto se trituró con éter isopropílico (1,1 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con éter isopropílico (2 x 300 ml) y se secó al vacío para dar ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (840 g, 2,70 mol, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

Pasos 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 añadió 4-metilmorfolina (32,6 g, 322 mmol) en una porción a TA. La mezcla se enfrió a -15 °C y se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (35,0 g, 322 mmol) a la mezcla a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura interna entre -15 y -10 °C. La mezcla se agitó durante 2 h entre -15 y -10 °C, a continuación, se añadieron gota a gota *N*-hidroxinonanimidamida (55,5 g, 322 mmol) y trietilamina (54,5 g, 538 mmol) a una temperatura de -15 a -10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, a continuación, se templó mediante la adición de HCl acuoso diluido (1 M, 500 ml) a temperatura ambiente. 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 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 45 °C para dar un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (acetato de etilo al 5-100 %/n-heptano) para dar 2-(dietoxifosforil)-4-((1-(hidroxiamino)noniliden)amino)-4-oxobutanoato de terc-butilo (140 g, 301 mmol, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 465,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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.

Paso 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 le añadió Cs₂CO₃ (196 g, 603 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a 70 °C, a continuación, se templó añadiendo agua (1 litro) a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 45 °C para dar un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (acetato de etilo al 5-100 %/n-heptano) para dar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (109 g, 244 mmol, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 469,2 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 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 le añadió K₂CO₃ (79,9 g, 578 mmol) y paraformaldehído (3,30 g, 193 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h a 65 °C, a continuación, la mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (acetato de etilo al 5-100 %/n-heptano) para dar 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilo)acrilato de terc-butilo (48 g, 149 mmol, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 323,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 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 añadió TFA (170 g, 1,49 mol) en porciones. La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: C18 Phenomenex Luna 10 μ m, 100 x 250 mm; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,1 %/agua] gradiente: MeCN al 40-70 %) para dar el producto que se liofilizó a temperatura ambiente al vacío. El producto, que todavía contenía algo de MeCN, se coevaporó con MTBE (100 ml) tres veces y, a continuación, se concentró a presión reducida a 45 °C durante 3 h para dar 2-((3-octil-1,2,4-ácido oxadiazol-5-il)metil)acrílico (28 g, 105 mmol, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 267,1 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H 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

Se cargó el Ejemplo 1 (38,4 mg, 1 eq. mol) en un vial y se disolvió en ACN (400 μ l). 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 un flujo de nitrógeno para proporcionar un sólido. Este se analizó mediante XRPD, DSC, TGA y ¹H NMR. p.f. 122 °C. ¹H 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. [°2 θ .]	Altura [cts]	FWHM [°2 θ .]	d-spacing [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

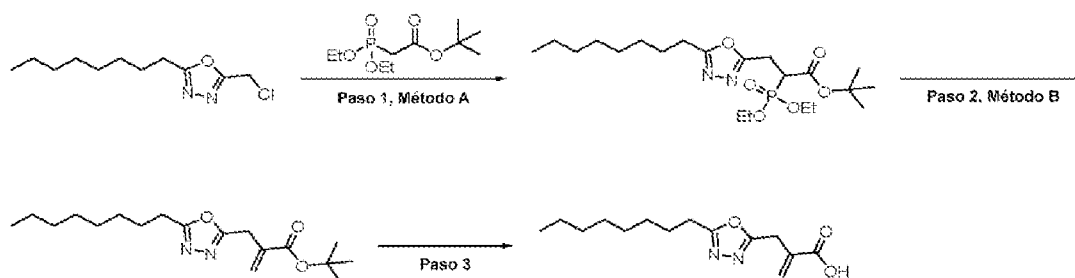
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
23,6201	651,89	0,1023	3,76677	23,38
24,2091	106,02	0,1535	3,67645	3,80
25,1306	120,09	0,2558	3,54368	4,31
25,8429	164,59	0,1023	3,44761	5,90
26,2850	208,98	0,1023	3,39062	7,50
27,8176	64,07	0,2558	3,20720	2,30
28,6608	53,08	0,1535	3,11473	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 del TGA (figura 1) mostraron una pérdida de peso de ~0,037 % entre 25 y 100 °C. El análisis por DSC (figura 1) mostró un inicio de fusión a 122 °C.

El aislamiento de la sal de trometamina del ejemplo 1 se amplió de la siguiente manera:

Se cargó el ejemplo 1 (2 g, 1 eq. mol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en ACN (20 ml). Se disolvió TRIS (0,91 g, 1 eq. mol) en agua (5 ml) y, a continuación, se cargó en la solución que comprendía el ejemplo 1. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ~1 hora, momento en el que todo el material se había disuelto. La solución resultante se evaporó inicialmente utilizando un evaporador rotatorio y se aisló un aceite. Se añadió ACN (10 ml) al aceite. El sistema se mezcló durante 10 min y se observó un sólido de color blanco. El material se recuperó y analizó mediante ¹H NMR. Los espectros de ¹H 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 ¹H NMR para la sal de trometamina cristalina del Ejemplo 1.

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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de terc-butilo. (1,23 g, 1,1 mmol, 40 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 469,3 (M+Na)⁺ (ES⁺).

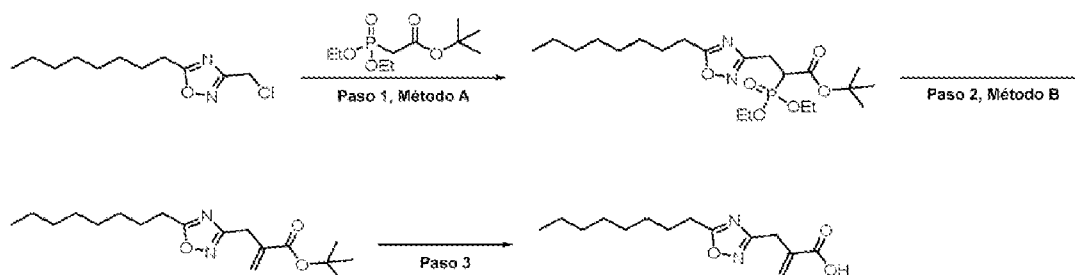
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,197 g, 0,60 mmol) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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^+).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,132 g, 0,49 mmol) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo (3,70 g, 7,3 mmol, 88 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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^+).

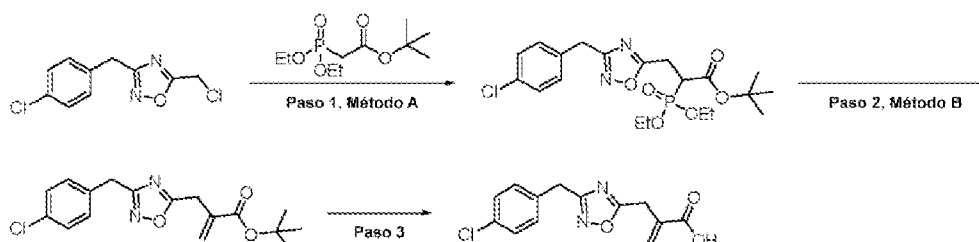
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-octil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,75 g, 5,4 mmol) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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^+).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,32 g, 4,9 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 481,2/483,3 (M+Na)⁺ (ES⁺).

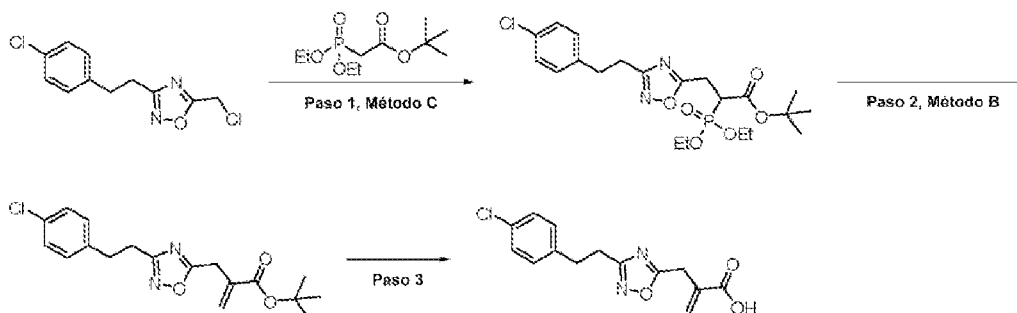
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,468 g, 1,40 mmol) en forma de 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,265 g, 0,94 mmol) en forma de 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (1,87 g, 1,7 mmol, 44 % de pureza) en forma de un aceite de color 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).

Paso 2

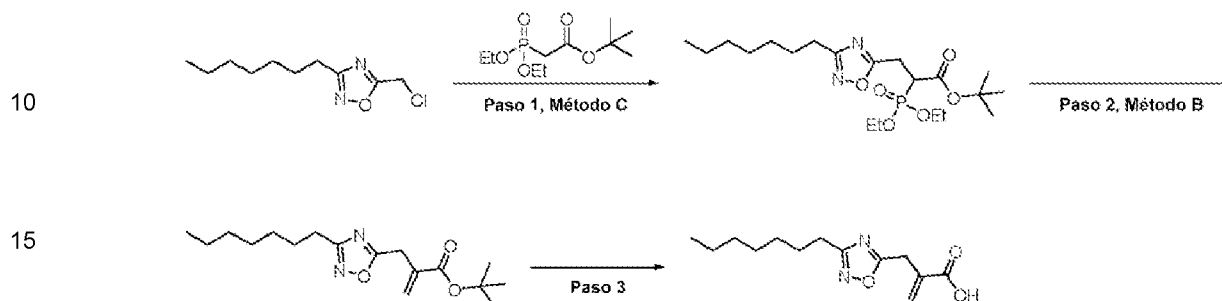
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 3-(3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,87 g, 1,7 mmol, 44 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-pentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,413 g, 1,2 mmol) en forma de un aceite de color 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-clorofenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico

(0,275 g, 0,93 mmol) en forma de una goma incolora. LCMS m/z 293,1/295,1 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

5 Ejemplo 6: ácido 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



20 Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (5,84 g, 13 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 455,2 ($M+Na$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

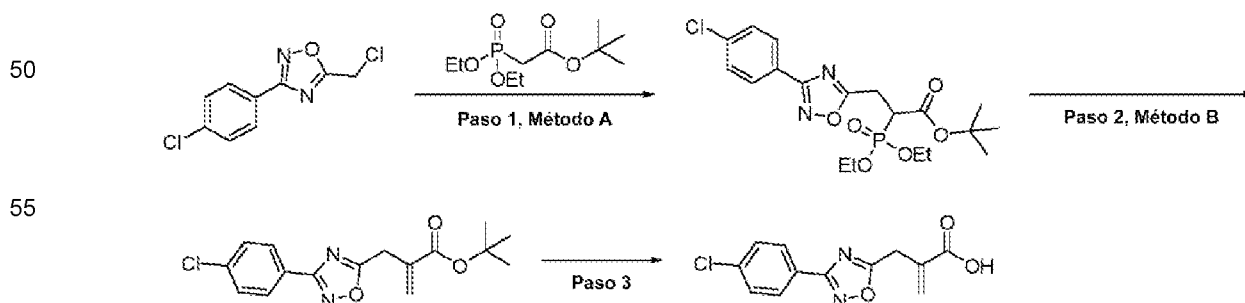
30 Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (3,42 g, 11 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 253,2 ($M-tBu+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

40 Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-heptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,746 g, 2,9 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 253,3 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

45 Ejemplo 7: ácido 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



60 Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 1, Método A, usando THF en lugar de NMP a partir 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (MeCN al 5-75 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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^+).

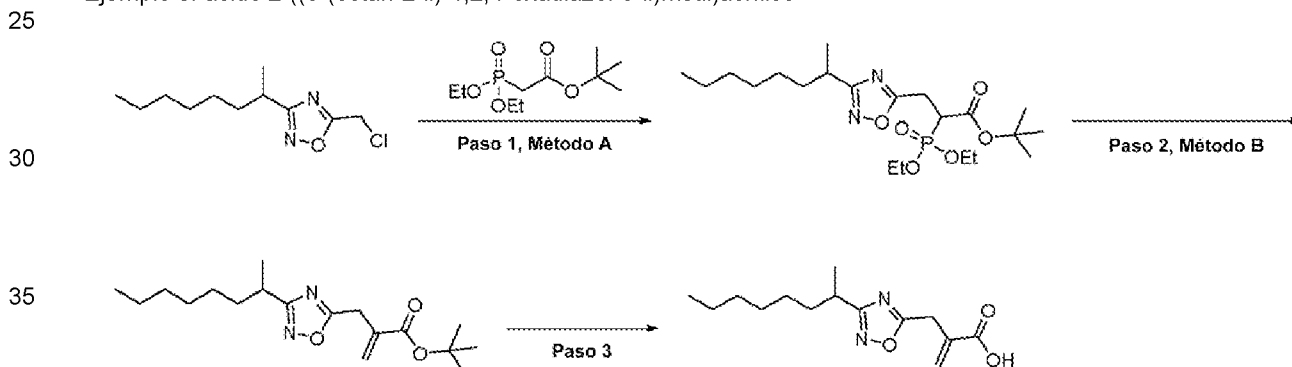
5 Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (MeCN al 5-75 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) y, a continuación, mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,89 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 265,1 ($M-tBu+H$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

15 Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (MeCN al 5-75 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-((3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,232 g, 0,83 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 265,1 ($M+H$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



40 Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 1, Método A, usando THF en lugar de NMP a partir 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 469,1 ($M+Na$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

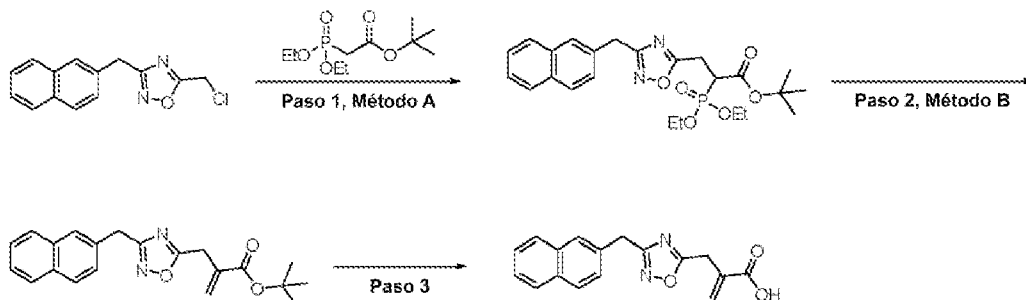
45 Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,36 g, 1,1 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 267,2 ($M-tBu+H$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

50 Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,32 g, 1,1 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 267,2 ($M+H$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 1, Método A, usando THF en lugar de NMP a partir 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja. LCMS m/z 497,3 (M+Na)⁺ (ES⁺).

20

Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,85 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z 295,2 (M-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).

25

30

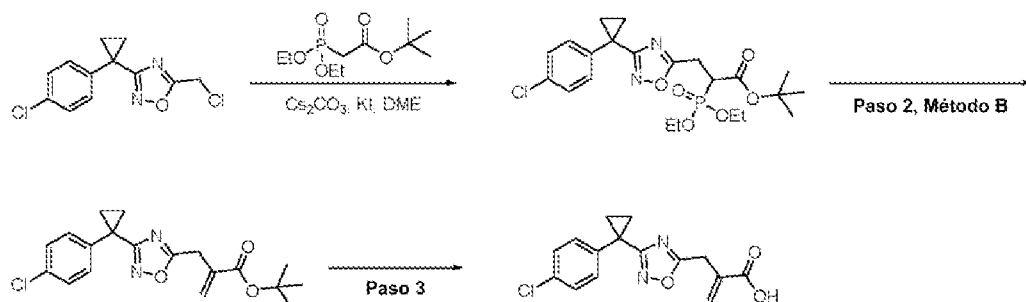
Paso 3

Se preparó según el Procedimiento General A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) en ácido 2-((3-(naftalen-2-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (180 mg, 0,58 mmol) en forma de un sólido de color 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).

35

40

Ejemplo 10: ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico



Paso 1

Se añadió 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 hasta 80 °C y se agitó durante 18 h. Se añadió yoduro de potasio (123 mg, 0,74 mmol) y se continuó agitando durante 1 h a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta TA 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 (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo.

60

65

LCMS m/z 507,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

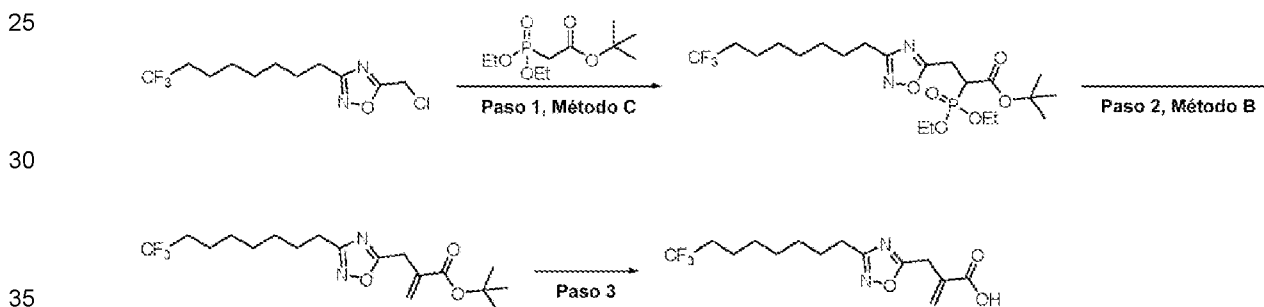
5 Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (396 mg, 1,1 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 305,1/307,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

15 Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/isohexano) para dar ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (206 mg, 0,67 mmol) en forma de una goma incolora. LCMS m/z 305,1/307,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 523,2 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

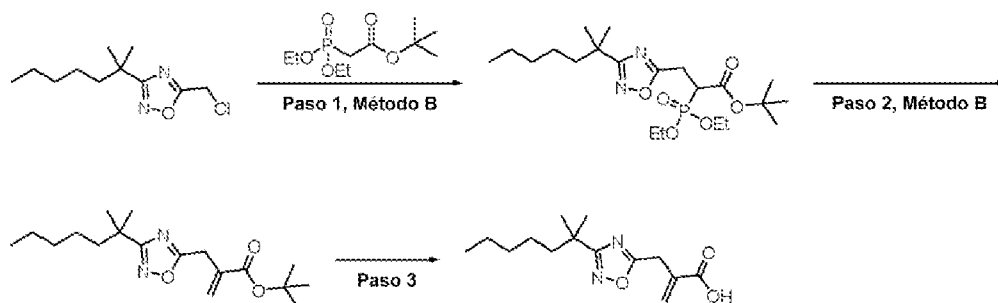
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,84 g, 4,6 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 321,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/isohexano) para dar ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (1,39 g, 4,33 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 321,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ¹⁹F 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 el yoduro de sodio no se usó y la reacción no se calentó por encima de la TA. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 447,4 ($M+Na$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

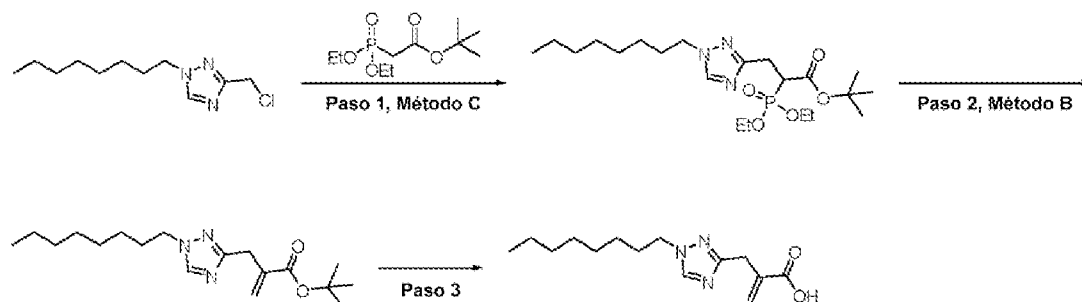
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,30 g, 0,93 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 267,0 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(2-metilheptan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,16 g, 0,57 mmol) en forma de un sólido ceroso de color blanco. LCMS m/z 267,0 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja. LCMS m/z 466,3 ($M+Na$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

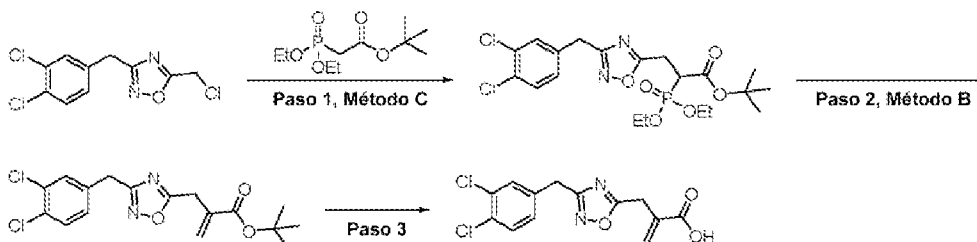
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,60 g, 4,98 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 344,3 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((1-octil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)acrilico (1,17 g, 4,40 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 266,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja. LCMS m/z 437,1/439,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺).

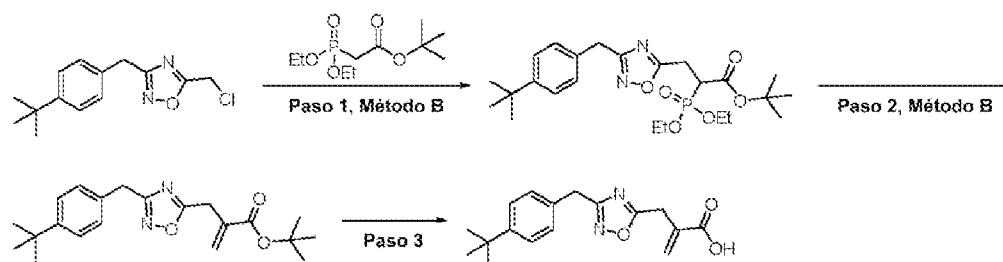
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 315,6 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(3,4-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (239,91 mg, 0,76 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 314,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 1, Método B, a partir de 3-(4-(*tert*-butil)bencil)-5-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (2,33 g, 6,51 mmol, 74 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(4-(*tert*-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,0 mmol) en forma de un aceite de color naranja. LCMS m/z 503,3 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

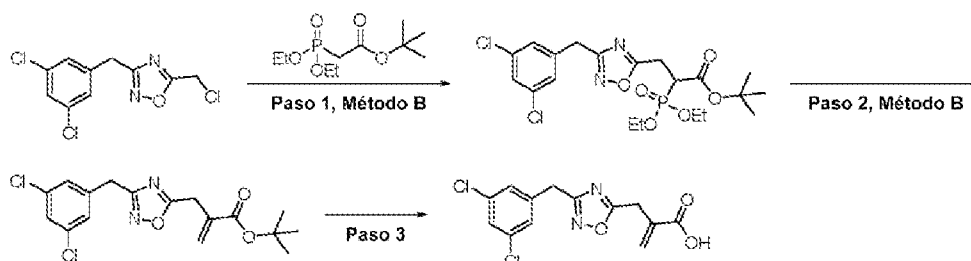
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 3-(3-(4-(*tert*-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(*tert*-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,58 mmol, 69 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z 300,8 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-(4-(*tert*-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de *tert*-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 μ m, 30 x 100 mm, MeCN al 40-70 % en agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(*tert*-butil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (100 mg, 0,33 mmol) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. LCMS m/z 300,8 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 utilizó yoduro de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,0 mmol) en forma de un aceite de color naranja. LCMS m/z 503,3 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

Paso 2

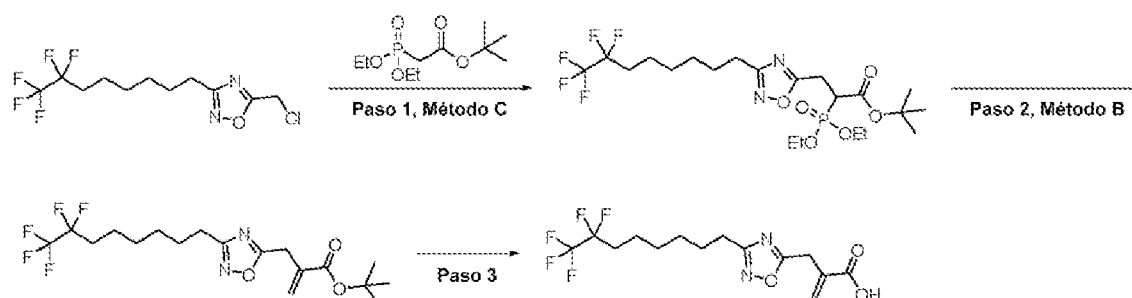
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 3-(3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía

sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,61 g, 1,6 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 313,0 ($M-tBu+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(3,5-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (230 mg, 0,71 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z 313,5/315,1 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 hasta 60 °C. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxifosforil)-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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 558,9 ($M+Na$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

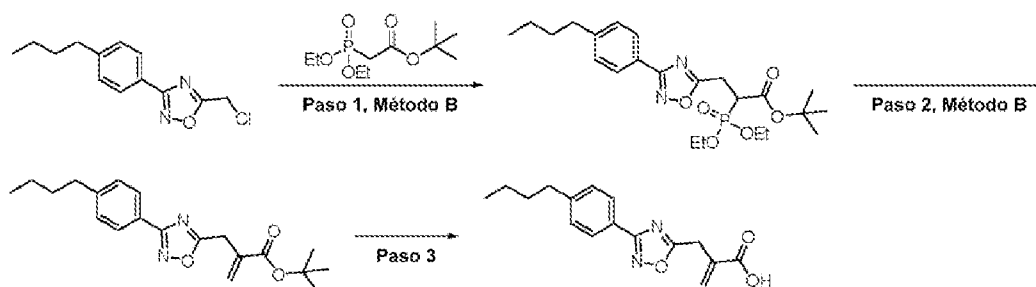
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxifosforil)-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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 357,6 ($M-tBu+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,188 g, 0,52 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 357,0 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 no se utilizó yoduro de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2- (dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,72 g, 3,5 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 489,3 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

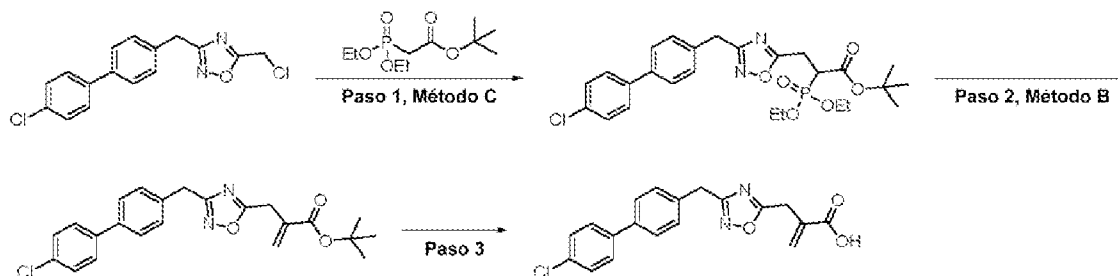
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,0 g, 2,8 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z 287,1 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (775 mg, 2,7 mmol) en forma de un sólido de color 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 hasta 60 °C. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de 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).

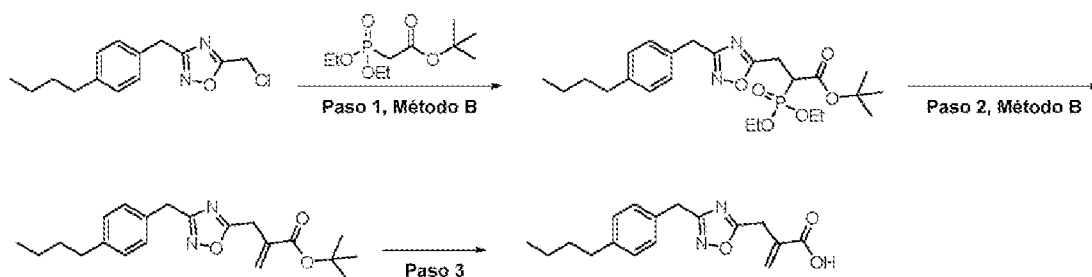
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (72 mg, 0,20 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido. 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 utilizó yoduro de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,85 g, 1,8 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 481,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

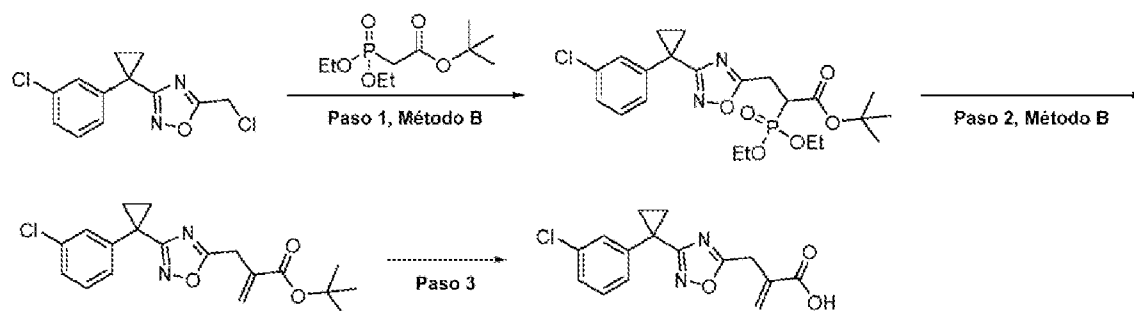
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/ciclohexano) para proporcionar 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,62 g, 1,74 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 301,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/heptano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,523 g, 1,72 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 301,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 utilizó yoduro de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,60 g, 3,3 mmol) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. LCMS m/z 501,2 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

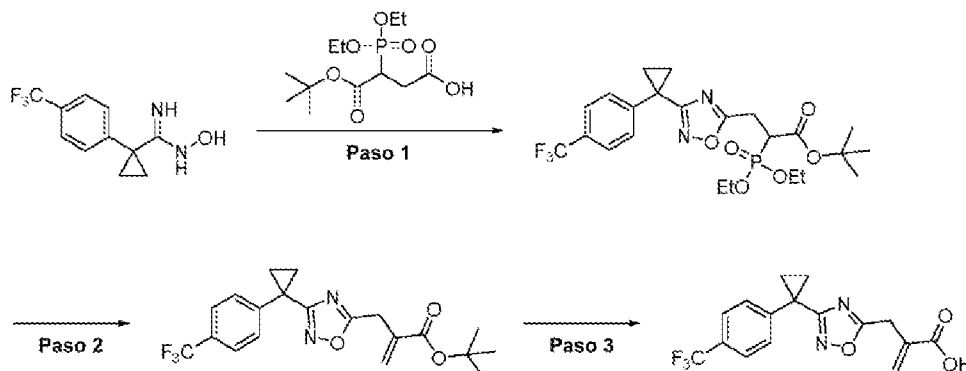
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 383,1 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(3-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (670 mg, 2,1 mmol) en forma de una goma incolora. LCMS m/z 305,1 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 541,1 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

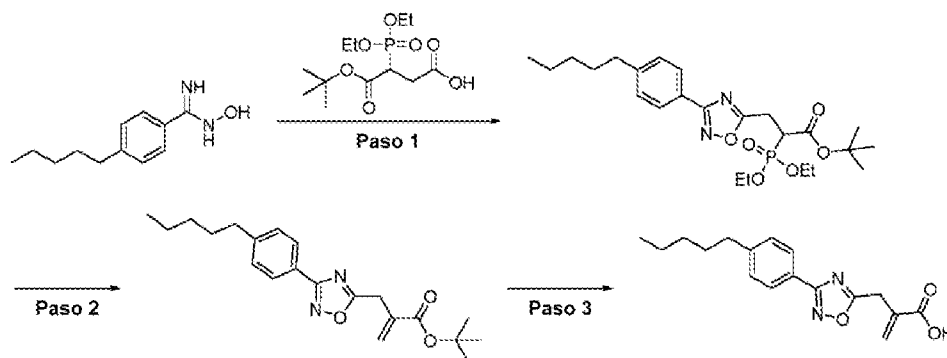
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,107 g, 0,27 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 339,1 (M+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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (70 mg, 0,20 mmol) en forma de 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,509 g, 1,0 mmol) en forma de 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).

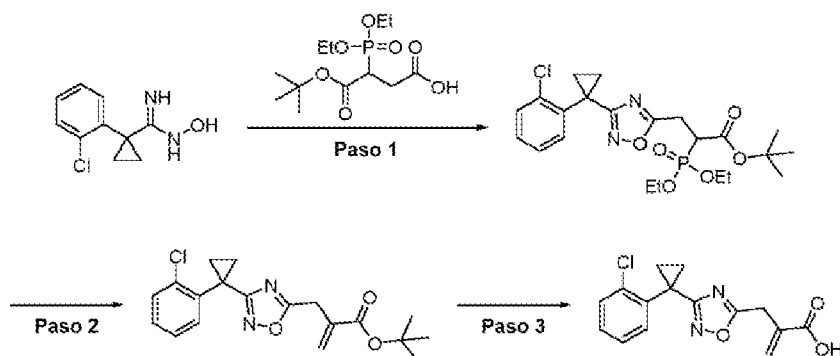
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,268 g, 0,74 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 301,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-pentilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (185 mg, 0,61 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 301,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método A, a partir de 1-(2-clorofenil)-N-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (729 mg, 2,77 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 3-(3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,43 g, 0,84 mmol) en forma de una goma incolora transparente. LCMS m/z 485,1 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

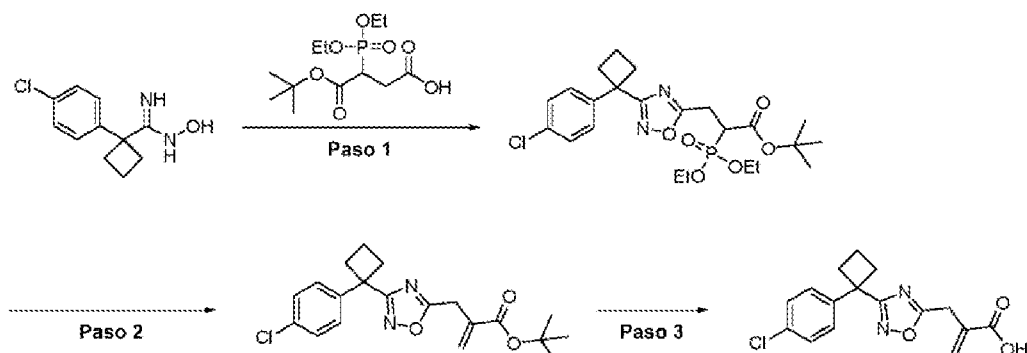
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,300 g, 0,79 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 305,1 ($M+Bu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,225 g, 0,70 mmol) en forma de una goma incolora. LCMS m/z 305,0 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método A, a partir de 1-(4-clorofenil)-N-hidroxyciclobutano-1-carboximidamida (596 mg, 1 eq., 2,18 mmol, 82 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 520,5 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

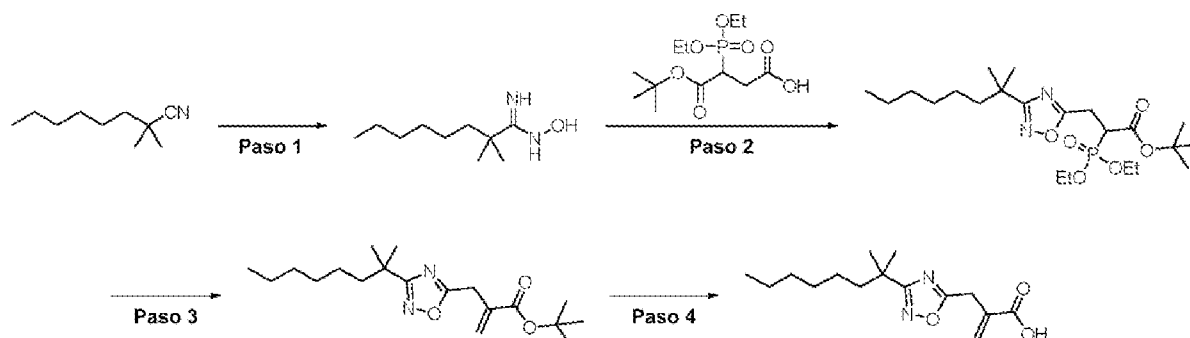
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (250 mg, 0,64 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 319,2/321,2 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (164 mg, 0,50 mmol) en forma de una goma pegajosa incolora. LCMS m/z 319,1/321,1 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 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 añadió 2,2-dimetiloctanonitrilo (2,50 g, 14,7 mmol, 90 % de pureza) y la mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 22 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con IPA (3 x 20 ml). El filtrado se concentró para proporcionar N-hidroxi-2,2-dimetiloctanimidamida (2,70 g, 14 mmol) en forma de un aceite pegajoso de color naranja, que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color marrón claro. LCMS m/z 483,3 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

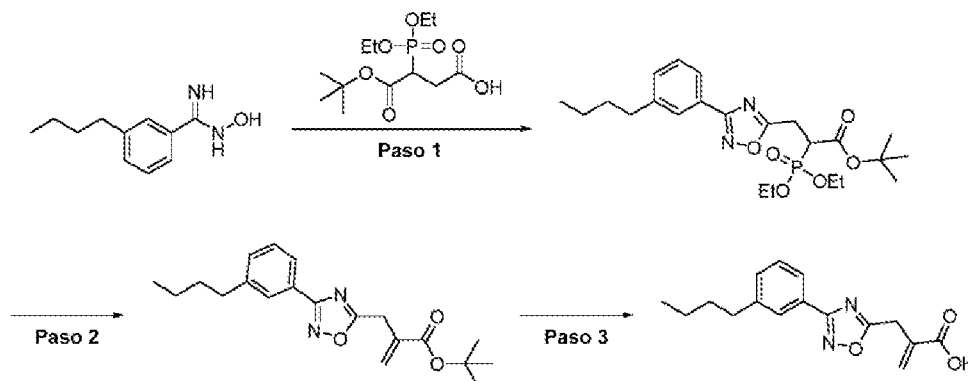
Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (504 mg, 1,5 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 337,2 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 4

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(2-metiloctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (405 mg, 1,4 mmol) en forma de un aceite de color 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



Paso 1

Se preparó 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-85 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 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) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 411,1 ($M-tBu+H$)⁺ (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).

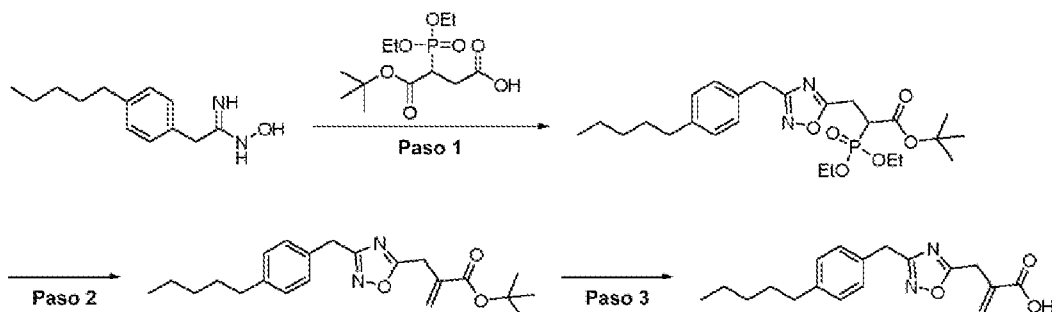
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,400 g, 1,1 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 287,1 ($M-tBu+H$)⁺ (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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(3-butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (190 mg, 0,66 mmol) en forma de un sólido de color 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



Paso 1

Se preparó 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,27 g, 0,52 mmol) en forma de una goma transparente de color marrón pálido. 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).

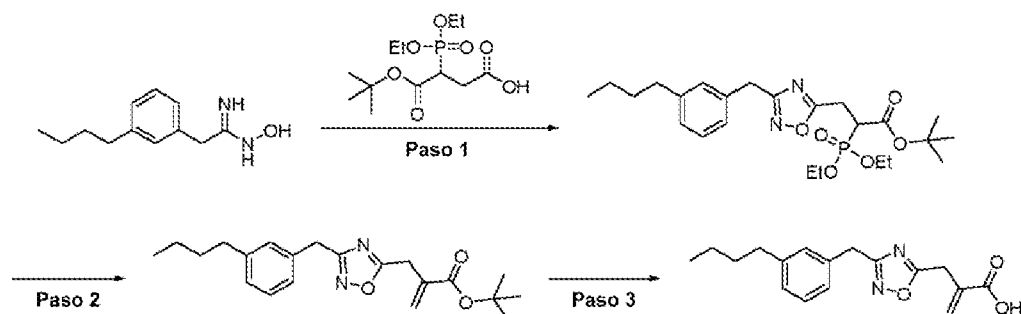
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,12 g, 0,31 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-pentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (50 mg, 0,16 mmol) en forma de un aceite de color 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 503,3 (M+Na)⁺ (ES⁺).

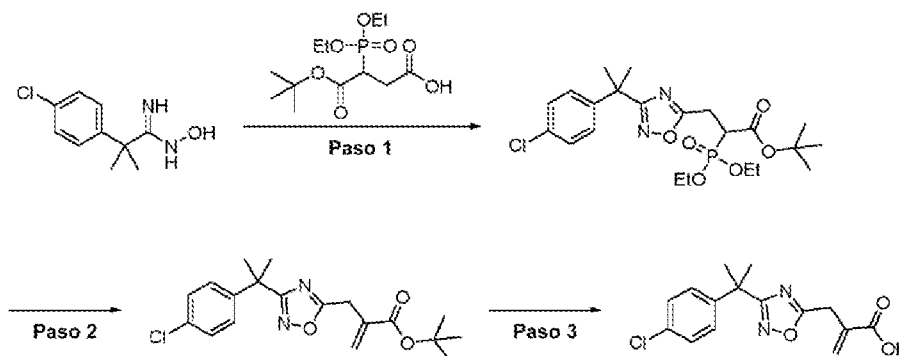
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,98 g, 2,6 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 300,7 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(3-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (700 mg, 2,2 mmol) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(diethoxyphosphoryl)propanoate de terc-butilo (0,320 g, 0,65 mmol) en forma de 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).

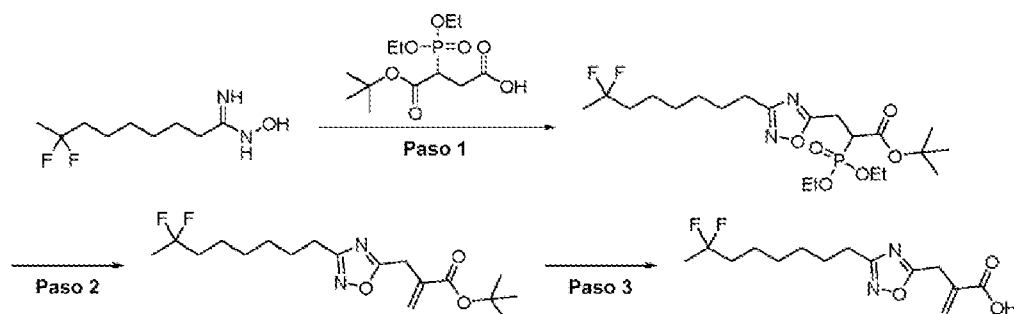
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 3-(3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(diethoxyphosphoryl)propanoate de terc-butilo (0,320 g, 0,65 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (78 mg, 0,25 mmol) en forma de 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 8,8-difluoro-N-hidroxi-nonanimidamida (1,06 g, 5,07 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,28 g, 2,6 mmol) en forma de un aceite transparente de color amarillo. LCMS m/z 505,2 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

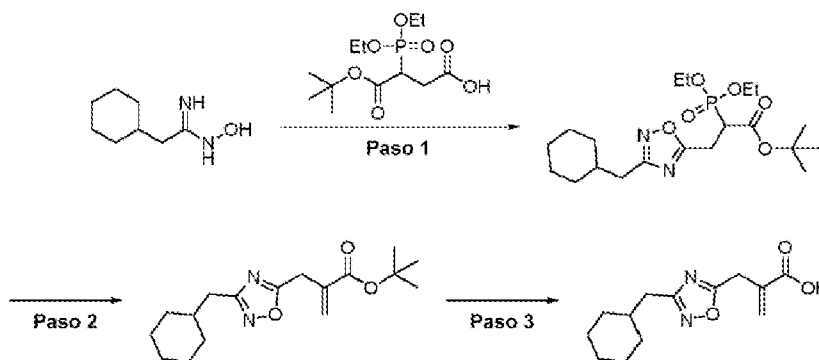
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,650 g, 1,8 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 303,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(7,7-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,479 g, 1,6 mmol, 86 %, 98 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (356 mg, 0,78 mmol, 94 % de pureza) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS m/z 431,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,67 (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).

Paso 2

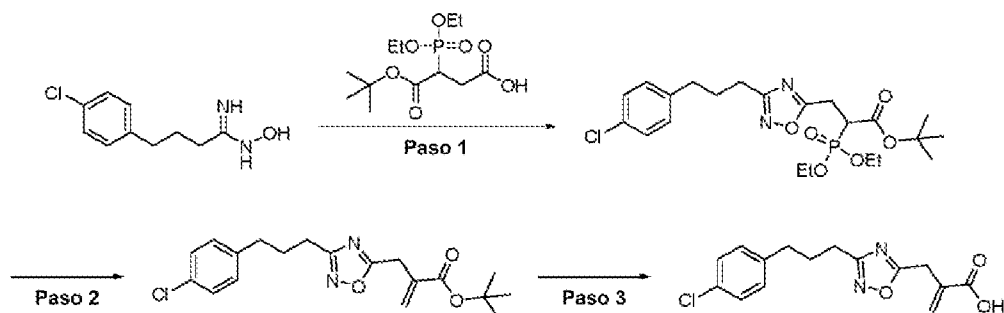
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 3-(3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (356 mg, 0,78 mmol, 94 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(ciclohexilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (125 mg, 0,39 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 251,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de

silíce (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (55,6 mg, 0,20 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 251,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,73 g, 1,5 mmol) en forma de un aceite transparente de color naranja. LCMS m/z 487,1/489,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

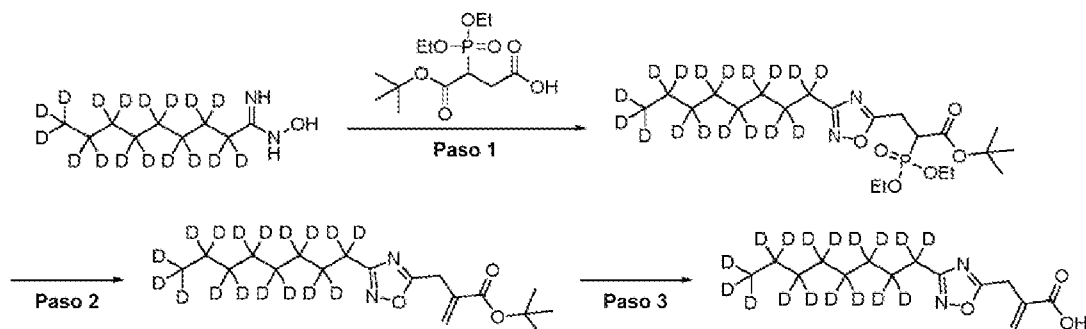
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 3-(3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato (0,73 g, 1,5 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,345 g, 0,92 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z 307,0/309,1 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,23 g, 0,74 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. 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-(3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano)

para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (145 mg, 0,30 mmol) en forma de un aceite transparente de color naranja. 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).

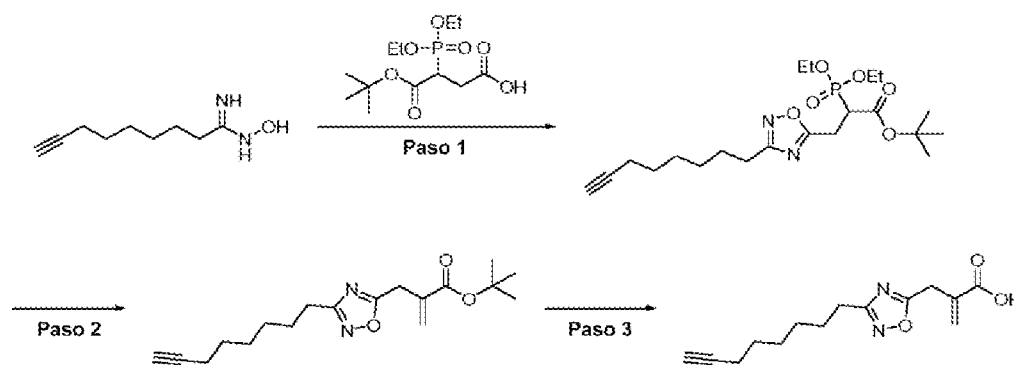
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (21 mg, 0,6 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z 284,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(octil-d17)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (3,5 mg, 12 μmol, 21 %, 100 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 284,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,54 (s, 1H), 5,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 1,4, 0,7 Hz, 2H). 1 protón intercambiable no observado.

Ejemplo 35: ácido 2-((3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 465,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

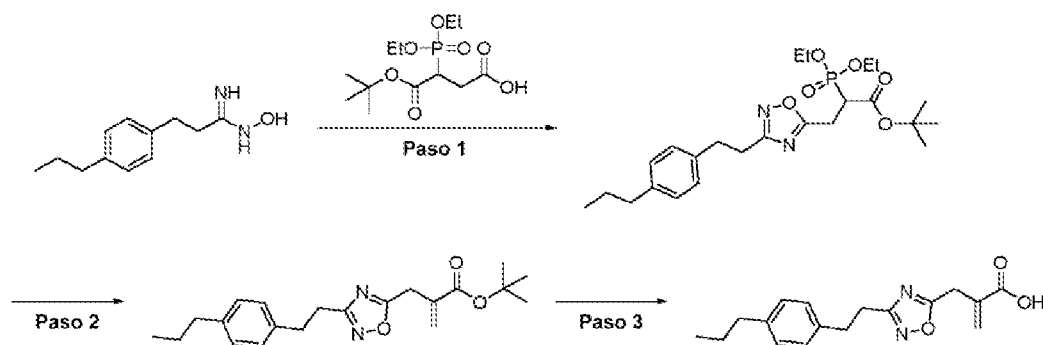
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 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). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 262,9 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(oct-7-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (171 mg, 0,63 mmol) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. LCMS m/z 267,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de N-hidroxi-3-(4-propilfenetil)propanimidamida (0,72 g, 1 eq., 2,7 mmol, 78 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato (0,35 g, 0,60 mmol, 83 % de pureza) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 503,27 ($M+Na$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

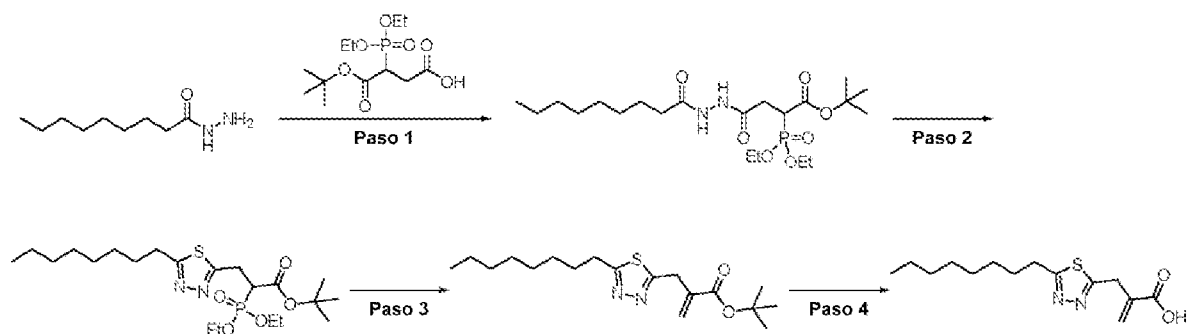
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 mg, 0,22 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 357,4 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-propilfenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (52 mg, 0,16 mmol) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. LCMS m/z 301,1 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



Paso 1

Se añadió clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,371 g, 1,93 mmol) a una mezcla de ácido 4-(tert-butoxi)-3-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoico (0,50 g, 1,61 mmol), nonanehidrazida (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, a continuación, se diluyó con NH_4Cl sat. ac. (20 ml) y se separaron las fases. 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 sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para

proporcionar 2-(dietoxifosforil)-4-(2-nonanoilhidrazineil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (0,658 g, 1,1 mmol, 80 % pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro que se solidificó al reposar. LCMS m/z 487,2 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 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, después a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (450 mg, 0,78 mmol, 80 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 463,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

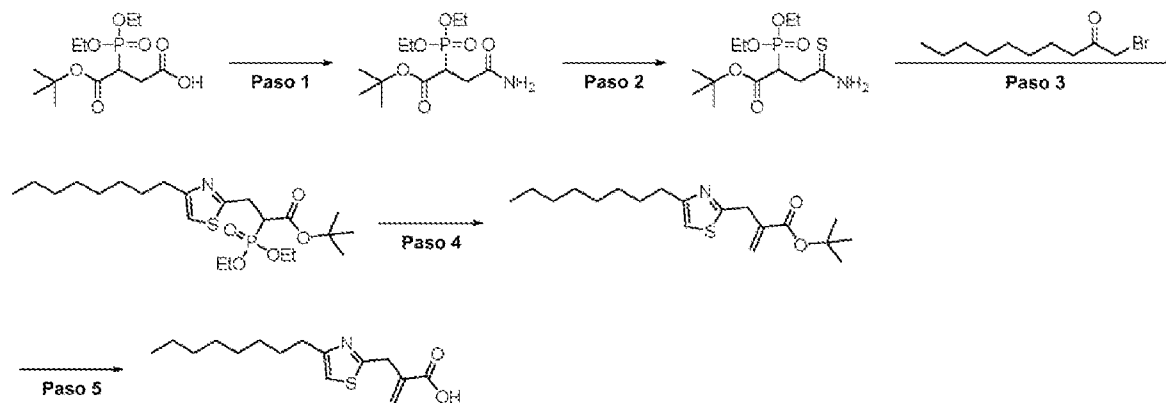
Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (175 mg, 0,52 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 339,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 4

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrilico (71 mg, 0,25 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 283,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 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 temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió HATU (2,94 g, 7,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después 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 (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM), a continuación, se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-oxobutanoato de terc-butilo (1,63 g, 5,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 332,3 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 2

Se añadió 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 hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 4-amino-2-(dietoxifosforil)-4-tioxobutanoato de terc-butilo (0,621 g, 1,8 mmol, 92 % de pureza) en forma de una goma espesa de color amarillo. LCMS m/z 348,2 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 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 hasta 80 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octiltiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,602 g, 1,0 mmol, 80 % de pureza) en forma de un aceite transparente de color naranja. LCMS m/z 462,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

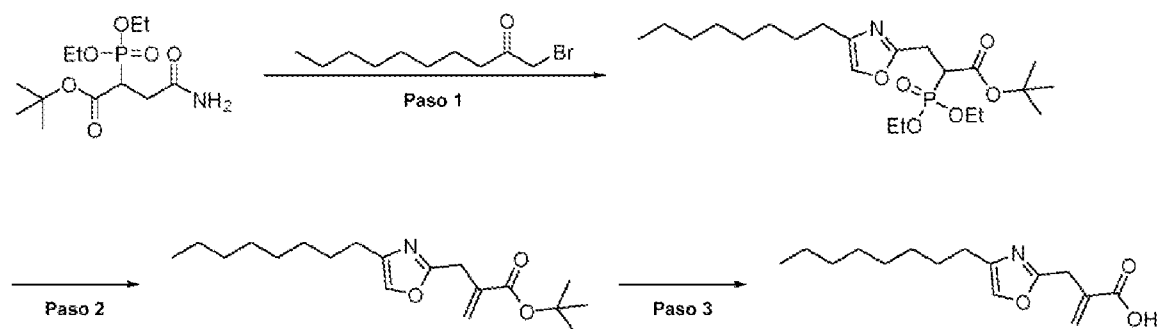
Paso 4

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,275 g, 0,77 mmol, 94 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 338,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 5

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrílico (110 mg, 0,37 mmol) en forma de un aceite transparente de color amarillo. LCMS m/z 282,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se añadió 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 h a temperatura ambiente, a continuación, se diluyó con salmuera (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octiloxazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,030 g, 56 μ mol, 83 % pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 446,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

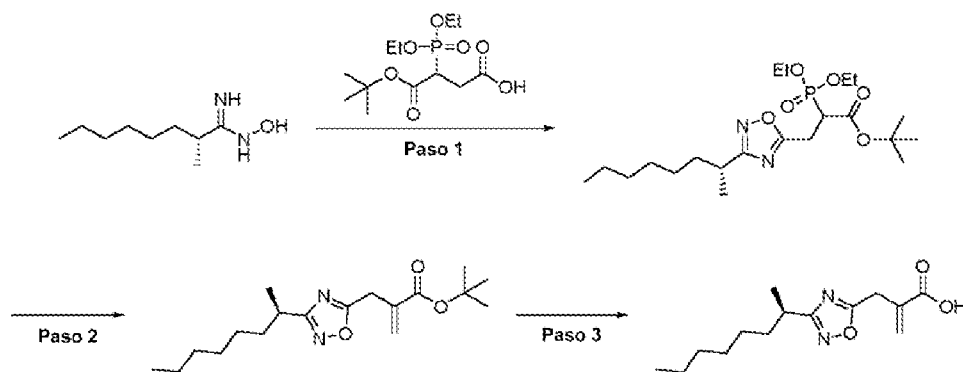
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,053 g, 0,12 mmol, 75 % de pureza). en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 266,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico (0,020 g, 75 μmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 266,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente de color amarillo pálido. LCMS m/z 469,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

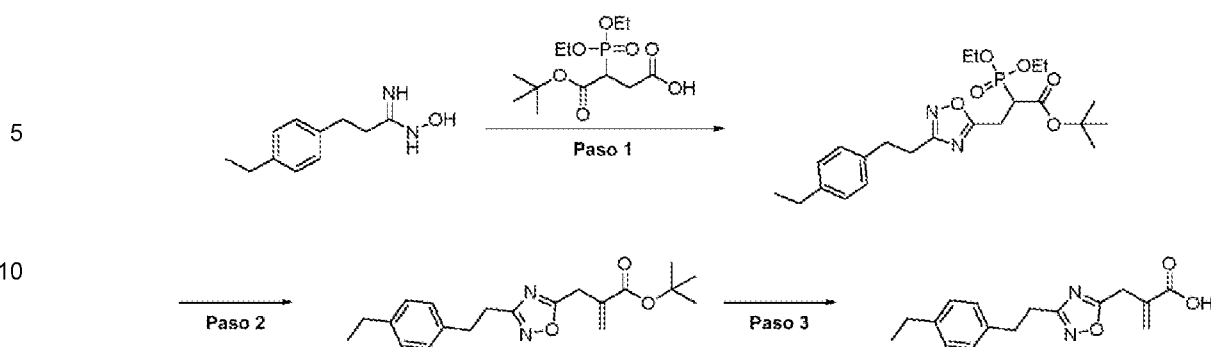
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 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). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-20 %/isohexano) para proporcionar (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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 267,1 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-35 %/isohexano) para proporcionar ácido (R)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,696 g, 2,5 mmol) en forma de un aceite transparente 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-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 3-(4-etilfenil)-N-hidroxiopropanimidamida (1,10 g, 5,03 mmol, 88 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxifosforil)-3-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,55 g, 1,1 mmol, 94 % de pureza) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 489,3 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

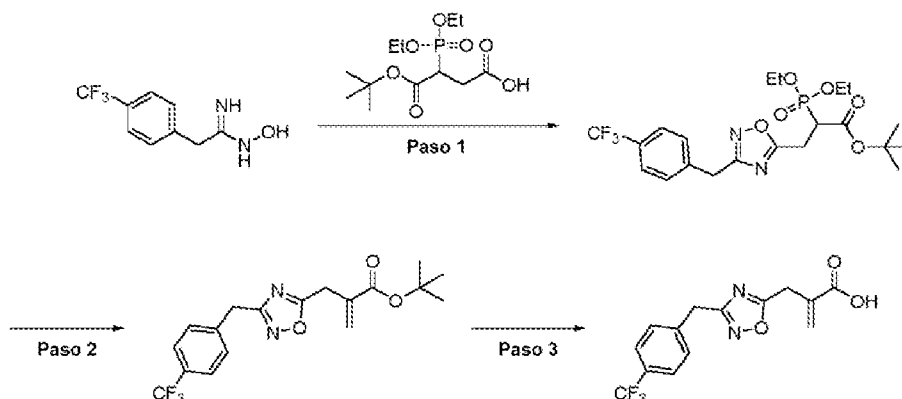
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxifosforil)-3-(3-(4-etilfenil)-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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,28 g, 0,65 mmol, 79 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 287,5 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-(4-etilfenil)-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 mediante HPLC (columna Waters XSelect CSH C18, 5 μm, 30 x 100 mm, MeCN al 40-70 % en agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-((3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (80 mg, 0,28 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 286,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxifosforil)-3-(3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,28 g, 0,54 mmol) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 515,1

(M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

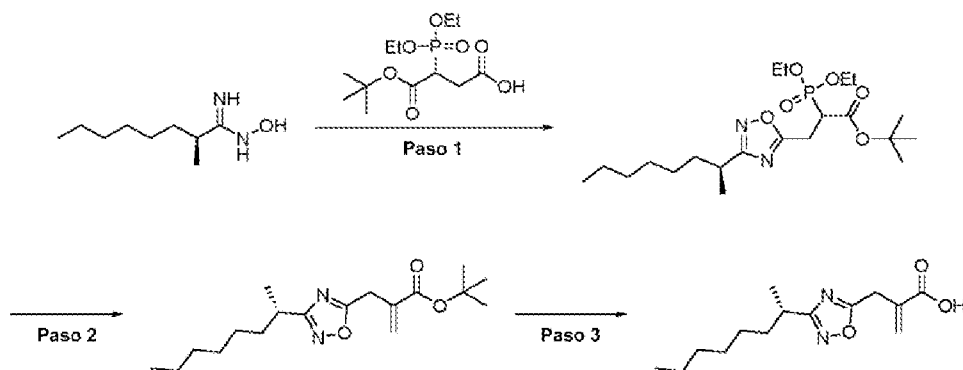
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (130 mg, 0,35 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 313,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (110 mg, 0,35 mmol) en forma de 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-((S)-octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,85 g, 2,9 mmol, 71 % de pureza) en forma de un aceite transparente de color amarillo 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).

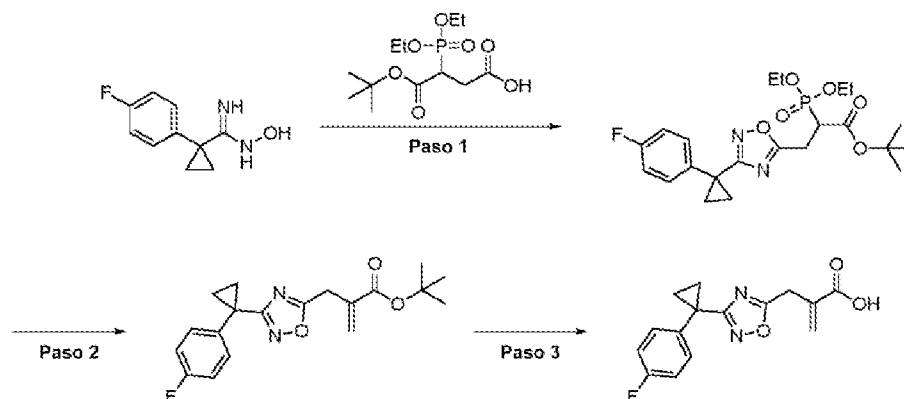
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-((S)-octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,85 g, 2,9 mmol, 71 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-20 %/isohexano) para proporcionar (S)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,98 g, 2,9 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-35 %/isohexano) para proporcionar ácido (S)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,612 g, 2,2 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 267,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente de color amarillo pálido. LCMS m/z 491,1 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

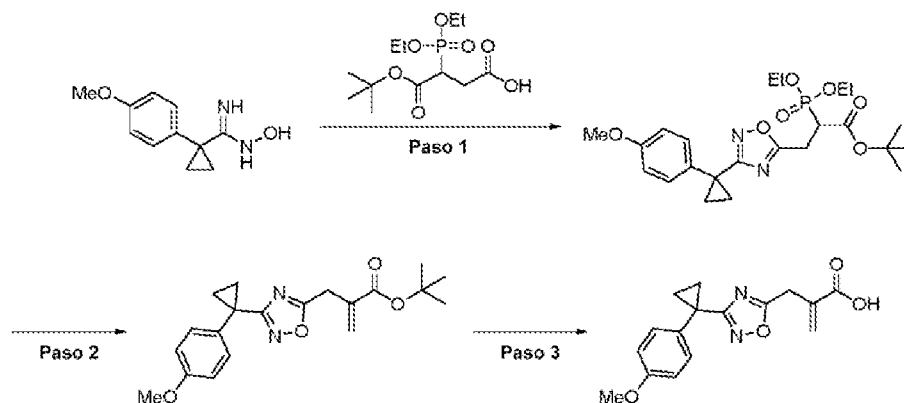
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,55 g, 1,5 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 289,2 ($M-tBu+H$)⁺ (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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-35 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,430 g, 1,4 mmol) en forma de un aceite espeso, transparente 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 481,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

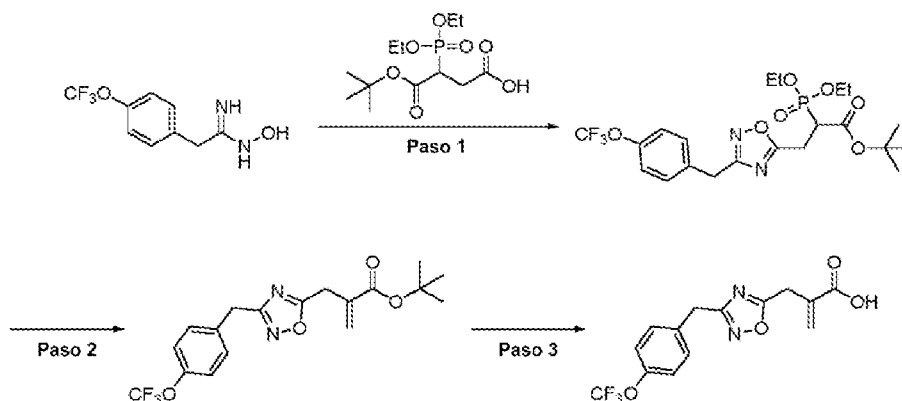
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (60 mg, 0,16 mmol) en forma de un aceite de color 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-metoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (35 mg, 0,12 mmol) en forma de un sólido de color 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color 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).

Paso 2

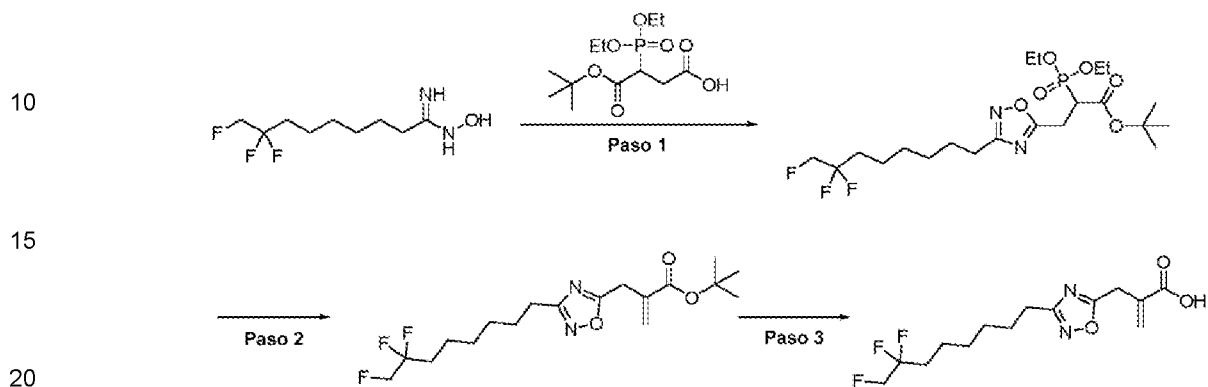
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,25 g, 2,2 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,605 g, 1,5 mmol) en forma de 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico.

il)metil)acrílico (0,405 g, 1,2 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 329,1 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

5 Ejemplo 47: ácido 2-((3-(7,7,8-trifluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 8,8,9-trifluoro-N-hidroxinonananimidamida (1,28 g, 5,66 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 523,2 ($M+Na$)⁺ (ES^+).

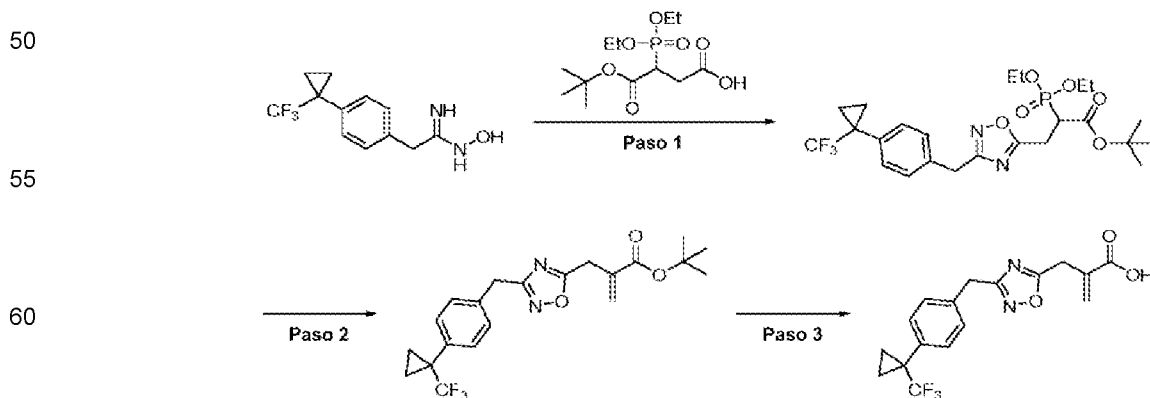
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 321,2 ($M-tBu+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 321,2 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 555,2 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

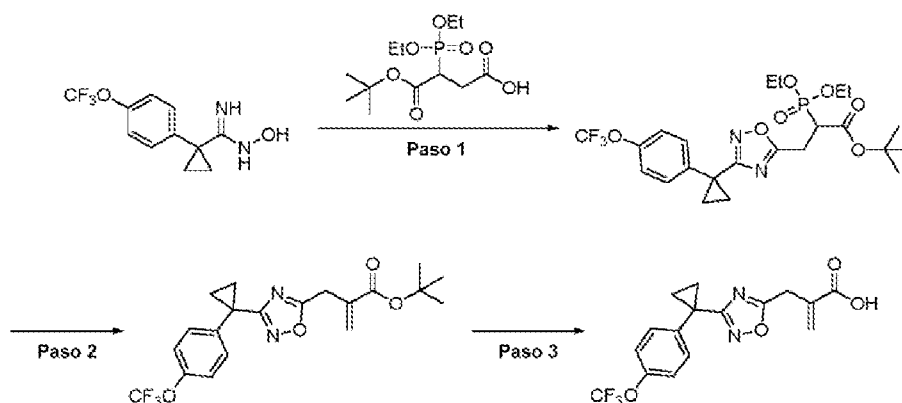
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,226 g, 0,55 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 353,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 353,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 535,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

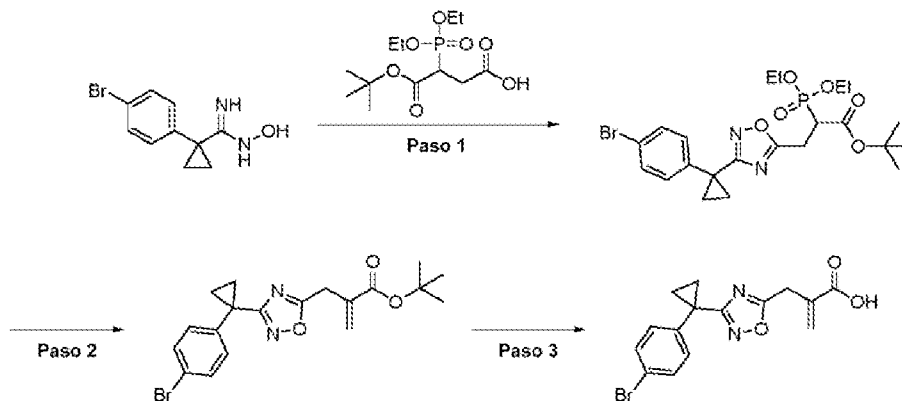
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,539 g, 1,3 mmol) en forma de 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (371 mg, 1,0 mmol) en forma de 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 1-(4-bromofenil)-N-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (1,29 g, 4,30 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 551,1/553,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

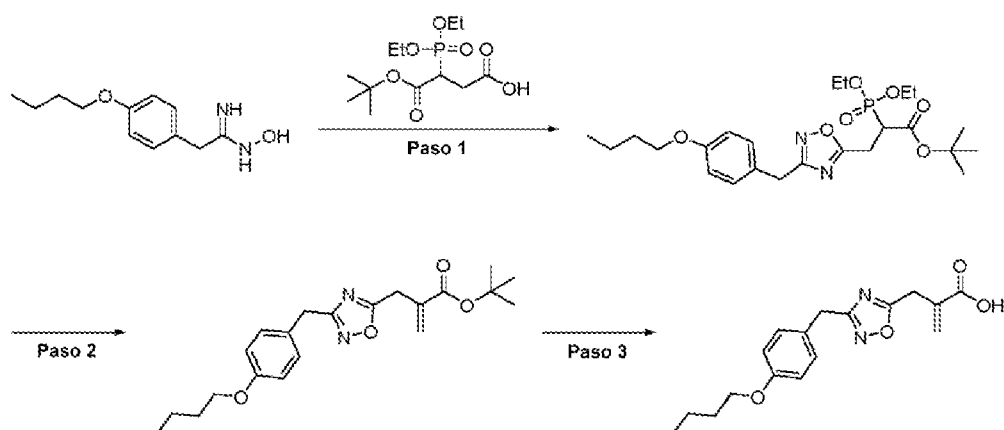
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-20 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,71 g, 1,7 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 349,1/351,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-35 %/isohexano), a continuación se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna preparativa Waters XSelect CSH C18 OBD, 130 Å, 5 µm, 30 mm x 100 mm, MeCN al 35-65 % en agua, ácido fórmico al 0,1 %) para producir ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,447 g, 1,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 349,1/351,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 519,2 ($M+Na$)⁺ (ES^+).

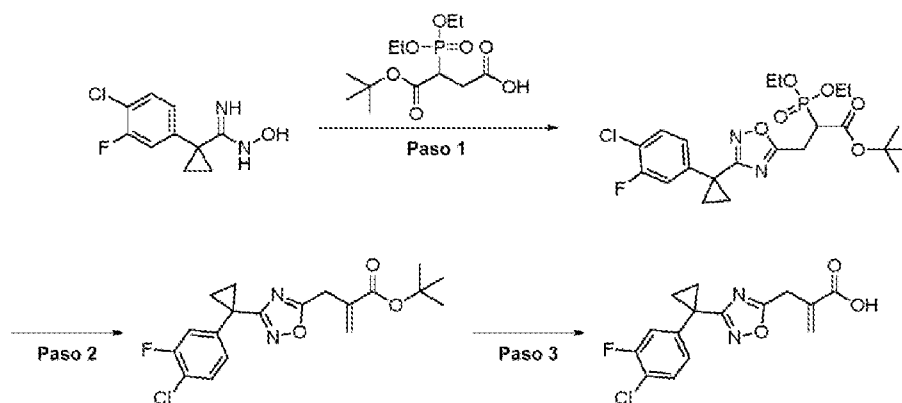
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrilato de terc-butilo (400 mg, 1,0 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 317,1 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrilato de terc-butilo (400 mg, 1,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-butoxibencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrilico (150 mg, 0,45 mmol) en forma de un aceite pegajoso de color naranja. LCMS m/z 317,1 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)methyl)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (2,00 g, 7,0 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 503,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

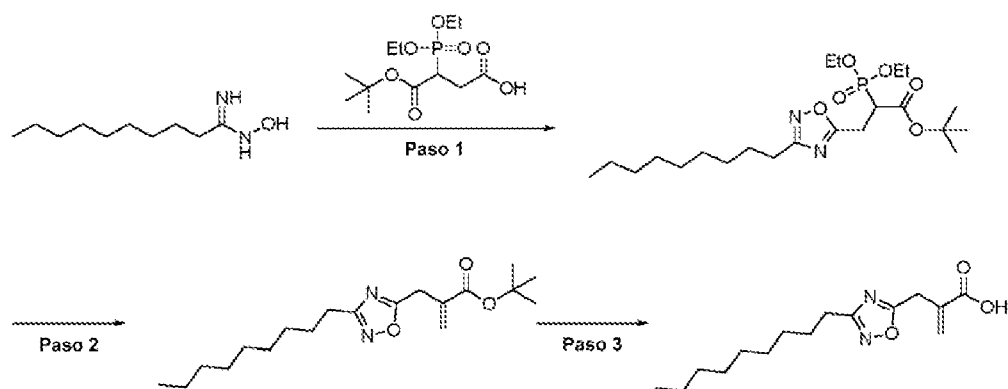
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 379,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (150 mg, 0,46 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 323,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,70 g, 1,4 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite de color naranja oscuro. ¹H 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).

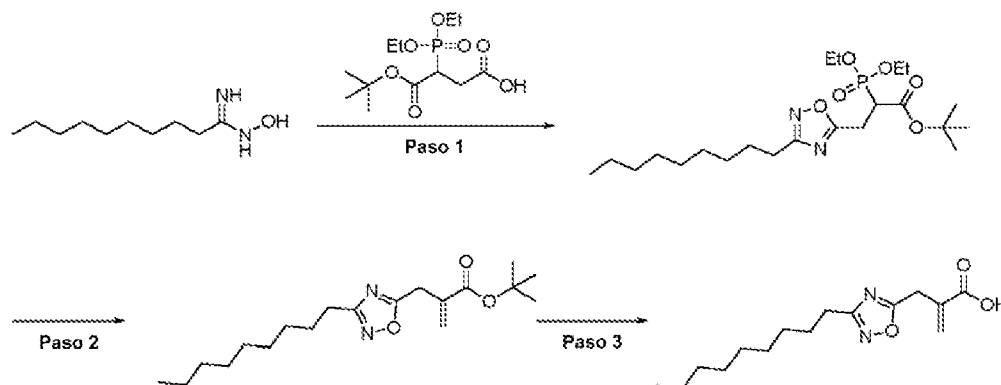
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,52 mmol, 87 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 281,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-nonil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (25 mg, 88 μ mol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 281,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxyphosphoryl)-3-(3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoate de terc-butilo (0,20 g, 0,40 mmol) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 523,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

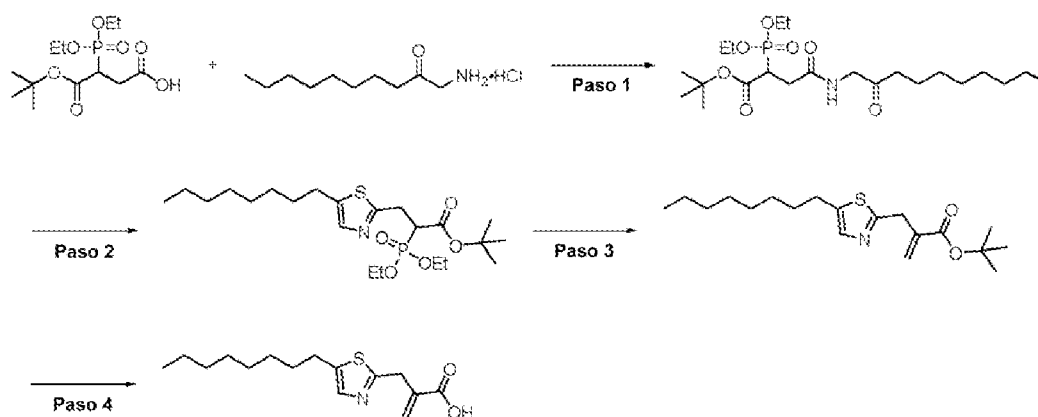
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxyphosphoryl)-3-(3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoate de terc-butilo (0,20 g, 0,40 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 mg, 0,21 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 321,2 (M-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). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -64,82.

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(8,8,8-trifluorooctan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (45 mg, 0,14 mmol) en forma de un aceite transparente de color amarillo. 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



Paso 1

Se añadieron 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 temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, antes de que se añadiera gota a gota una solución de clorhidrato de 1-aminodecan-2-ona (1,28 g, 6,15 mmol) en dimetilformamida (7 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (0,86 ml, 6,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 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 NaHCO₃ sat. ac. (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-4-oxo-4-((2-oxodecil)amino)butanoato de terc-butilo (560 mg, 1,1 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente de color naranja. LCMS m/z 464,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 2

Se añadió 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 hasta 70 °C durante 2 h. Se añadió más reactivo de Lawesson (65 mg, 0,16 mmol) y se mantuvo la temperatura a 70 °C durante 1 h. Se añadió más reactivo de Lawesson (39 mg, 0,1 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octiltiazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,174 g, 0,22 mmol, 59 % pureza) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 462,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

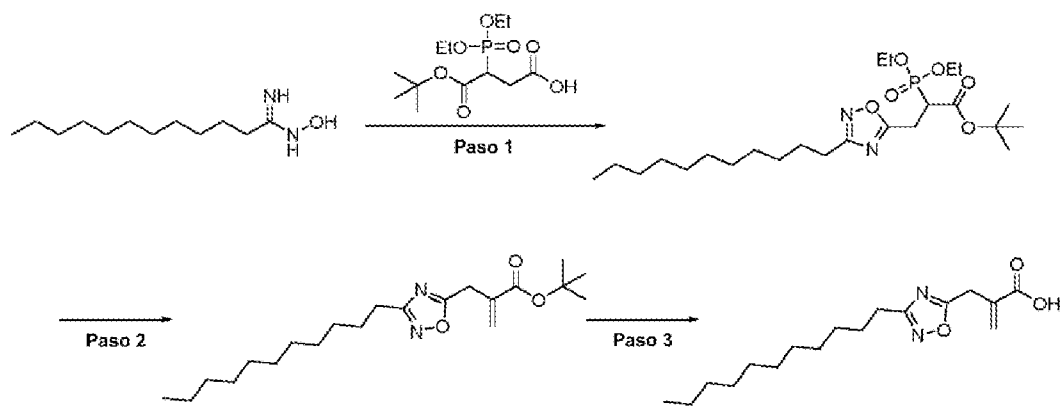
Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-octiltiazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (61 mg, 0,14 mmol, 77 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 282,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 4

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-octiltiazol-2-il)metil)acrílico (30 mg, 0,11 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 282,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxifosforil)-3-(3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,00 g, 2,0 mmol) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 489,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

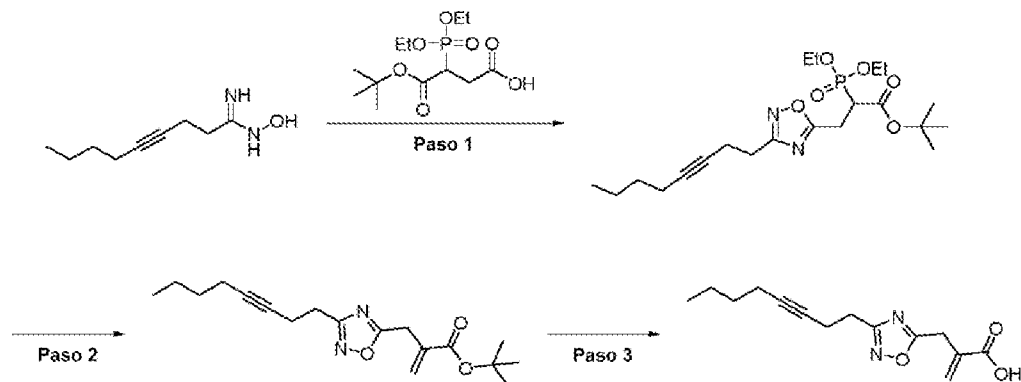
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxifosforil)-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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,526 g, 1,4 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 309,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-undecil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (318 mg, 1,0 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 309,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxifosforil)-3-(3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,71 g, 3,8 mmol) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 443,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

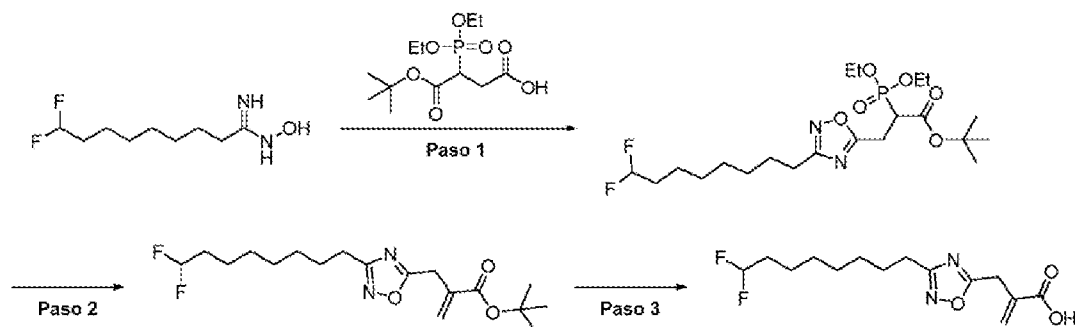
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 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). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,498 g, 1,5 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 263,2 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(oct-3-in-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (325 mg, 1,2 mmol) en forma de 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (400 mg, 0,79 mmol) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 483,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

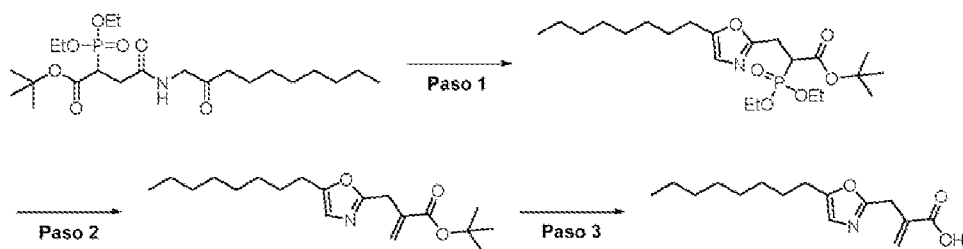
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 303,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(8,8-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (91 mg, 0,30 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 302,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se añadió 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 hasta 75 °C durante 1 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en NaHCO 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 (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octiloxazol-2-il)propanoato de terc-butilo (0,344 g, 0,65 mmol, 84 % de pureza) en forma de un aceite transparente de color naranja. LCMS m/z 446,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

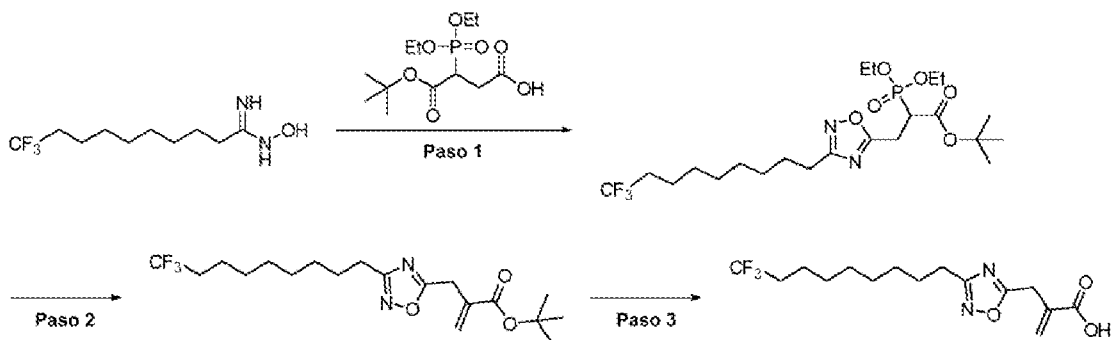
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,184 g, 0,54 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 322,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar ácido 2-((5-octiloxazol-2-il)metil)acrilico (0,127 g, 0,47 mmol, 83 %, 99 % de pureza) en forma de un aceite transparente de color naranja. LCMS m/z 266,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 10,10,10-trifluoro-N-hidroxi-decanimidamida (4,52 g, 11,6 mmol, 60 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,30 g, 0,58 mmol) en forma de un aceite de color naranja. ¹H 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).

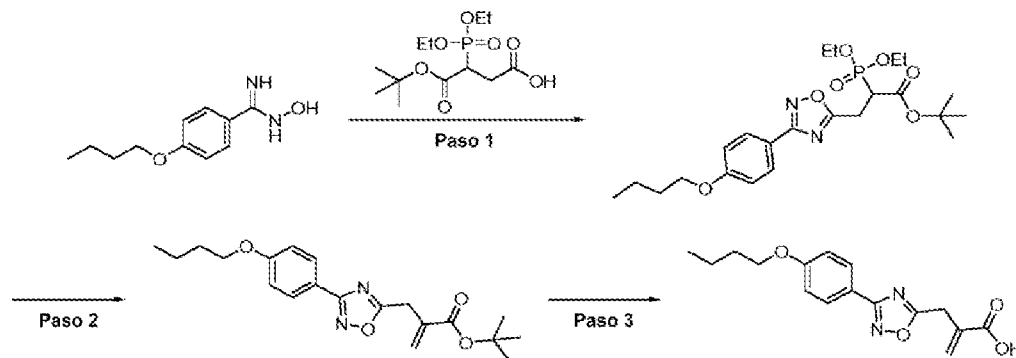
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,11 g, 0,27 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 335,1 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(9,9,9-trifluorononil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (15 mg, 43 μmol) en forma de un aceite de color 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color 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).

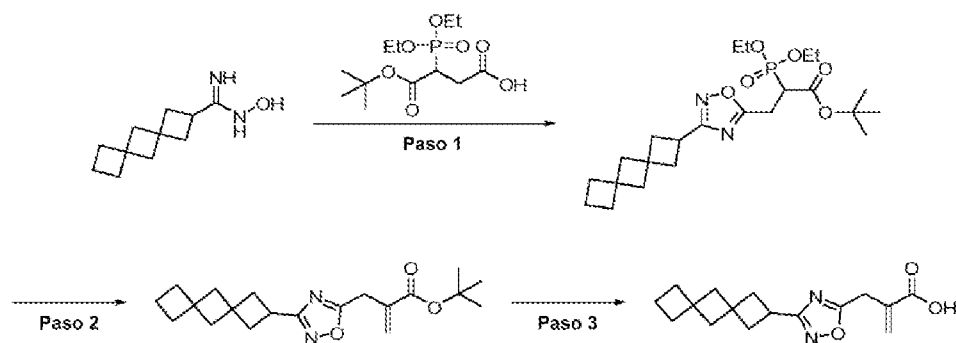
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,53 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 303,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (95 mg, 0,31 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 303,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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]⁶.1⁴]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de N-hidroxidispiro[3.1.3⁶.1⁴]decano-2-carboximidamida (0,263 g, 1,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(di(2-oxo-2-propilo)fosforil)-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) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 491,2 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

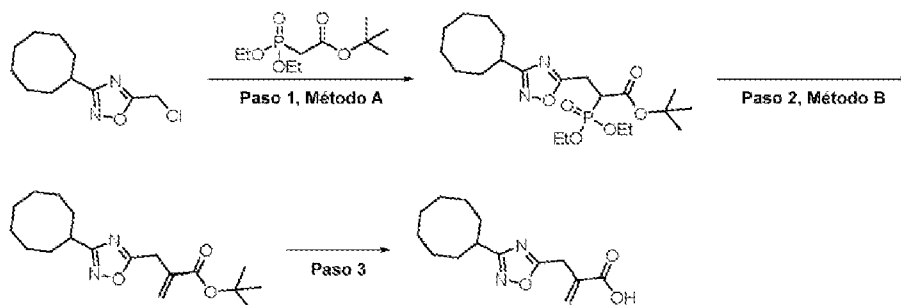
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(di(2-oxo-2-propilo)fosforil)-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). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 289,4 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 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). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar ácido 2-((3-(dispiro[3.1.3⁶.1⁴]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,13 g, 0,45 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 289,1 (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 = 1,2 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 1, Método A, usando THF en lugar de NMP a partir 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(di(2-oxo-2-propilo)fosforil)propanoato de terc-butilo (1,42 g, 2,9 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 445,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

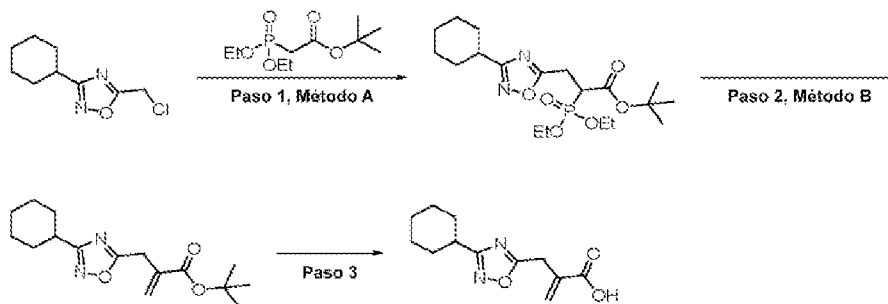
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano), a continuación, mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-80 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 2-((3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,78 g, 2,2 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 265,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (MeCN al 5-75 %/agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-((3-ciclooctil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,600 g, 2,2 mmol) en forma de 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 1, Método A, usando THF en lugar de NMP a partir 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 3-(3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (5,7 g, 12 mmol, 90 % de pureza) en forma de 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).

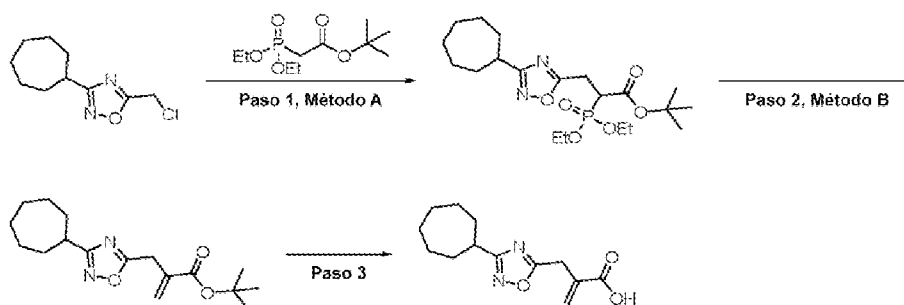
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (3,66 g, 12 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 237,2 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (2,64 g, 11 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 237,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 1, Método A, usando THF en lugar de NMP a partir de 5-(clorometil)-3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol (5,0 g, 21 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (4,6 g, 9,6 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 431,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

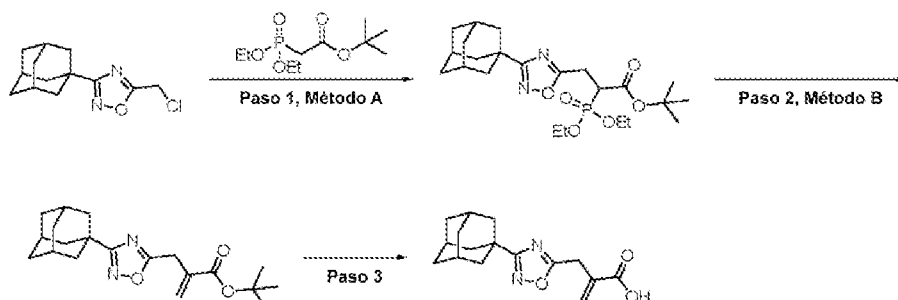
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrilato de terc-butilo (2,44 g, 7,6 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 251,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrilato de terc-butilo (2,44 g, 7,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-cicloheptil-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrílico (1,92 g, 7,3 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 251,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)methyl)acrílico

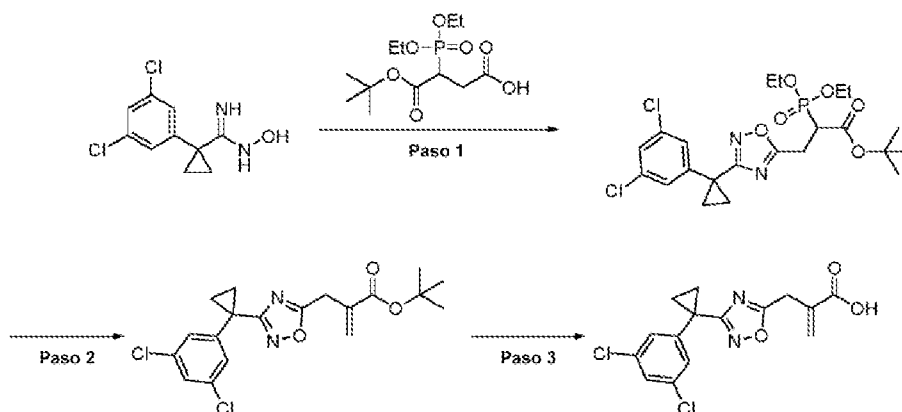


Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 3-(3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (4,34 g, 7,9 mmol, 85 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 289,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,23 (s, 1H), 5,91-5,88 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,06-2,00 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 6H), 1,79-1,67 (m, 6H), 1,33 (s, 9H).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(adamantan-1-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,37 g, 1,3 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Análisis 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 1-(3,5-diclorofenil)-N-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (2,00 g, 8,2 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color 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).

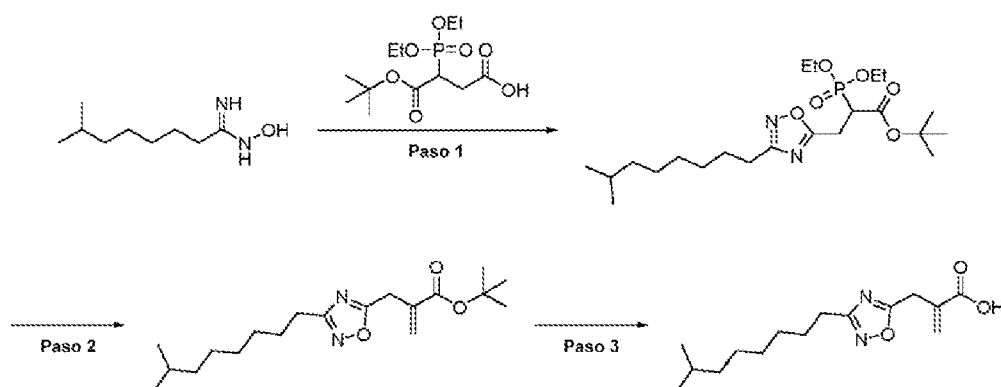
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (215 mg, 0,63 mmol, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxyfosforil)-3-(3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,10 g, 2,0 mmol, 80 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 469,0 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

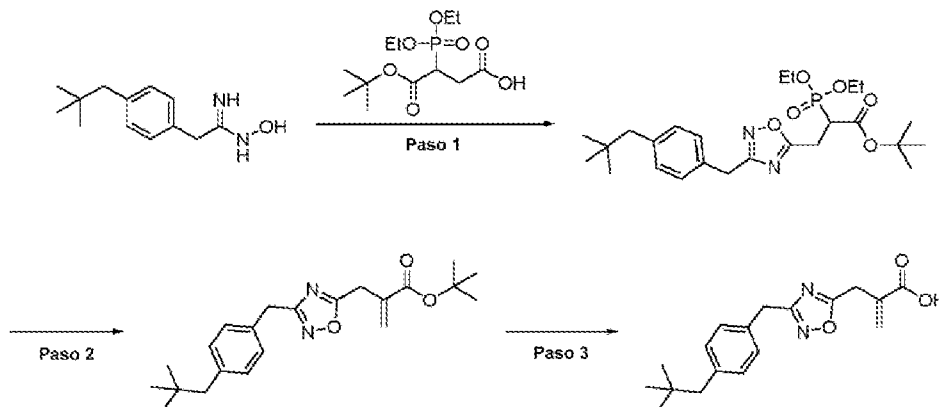
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxyfosforil)-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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (300 mg, 0,78 mmol, 84 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 266,9 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,23 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,90 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H), 3,91 (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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(6-metilheptil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,14 g, 0,50 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 267,1 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-

100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,70 g, 1,4 mmol) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 516,9 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

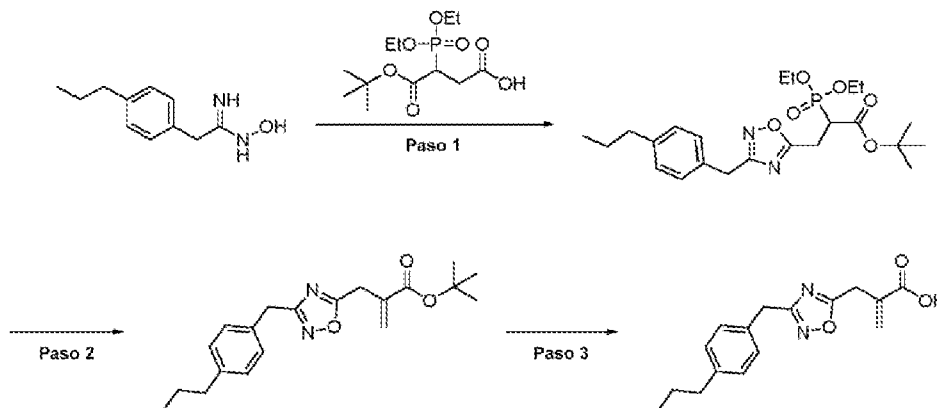
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,20 g, 0,51 mmol) en forma de un aceite de color 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-neopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,12 g, 0,36 mmol) en forma de un aceite de color 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,21 g, 0,42 mmol) en forma de un aceite de color 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).

Paso 2

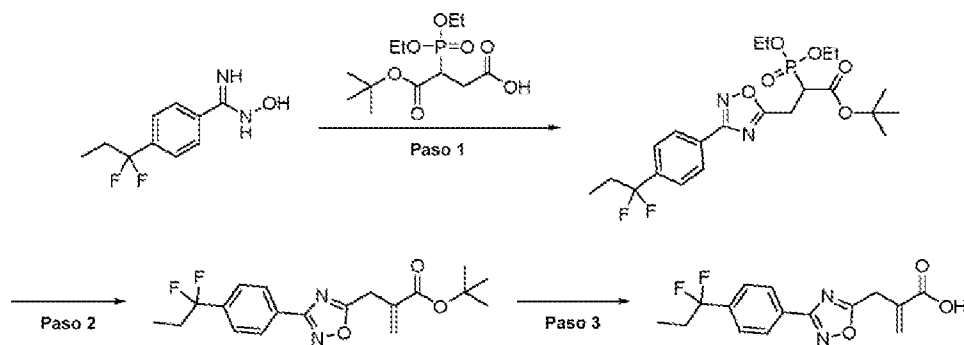
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,21 g, 0,42 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (90 mg, 0,24 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. LCMS m/z 287,3 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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

sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-propilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (55 mg, 0,19 mmol) en forma de un aceite de color 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo oscuro. LCMS m/z 511,2 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

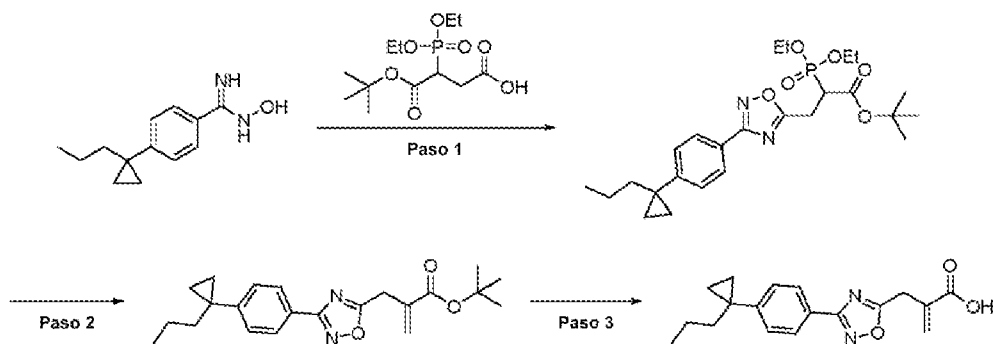
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,68 g, 1,8 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 309,2 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,47 g, 1,5 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 309,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS m/z 493,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

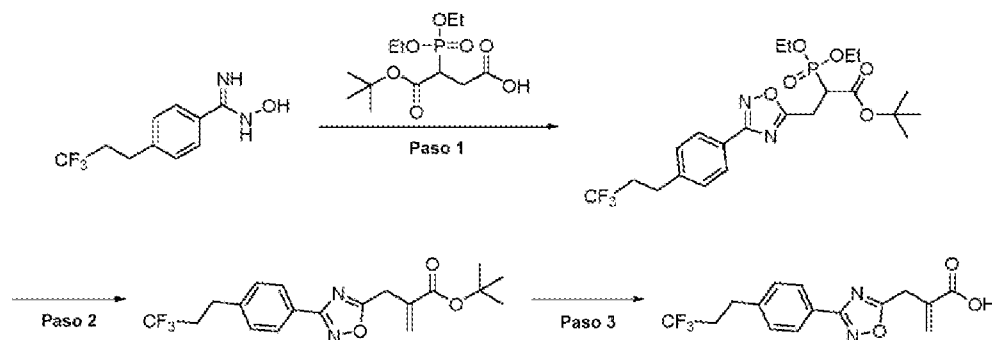
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,56 g, 1,4 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 313,3 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(1-propilciclopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,47 g, 1,5 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 313,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo. LCMS m/z 529,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 2

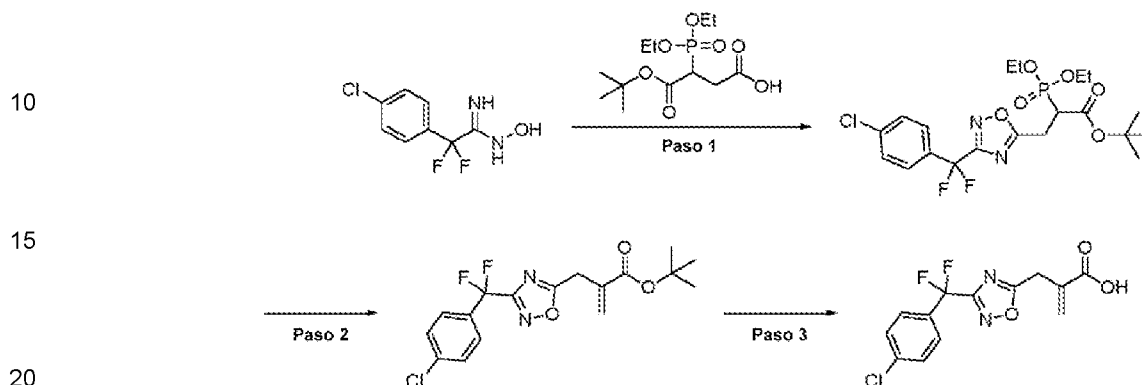
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,55 g, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 327,5 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico.

il)metil)acrílico (255 mg, 0,77 mmol) en forma de un sólido de color 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).

5 Ejemplo 74: ácido 2-((3-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color marrón. 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).

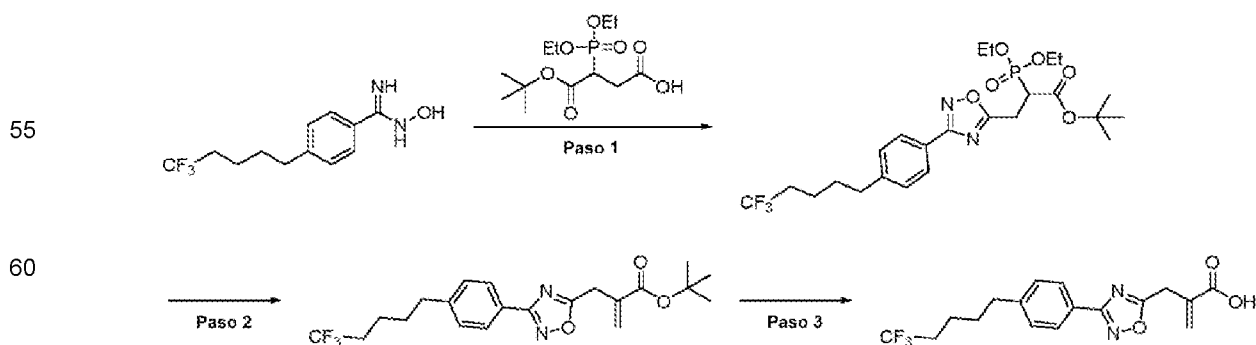
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,045 g, 0,14 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 313,9 (M-tBu-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-((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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-((4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (255 mg, 0,77 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 313,4 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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).

50 Ejemplo 75: ácido 2-((3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color 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).

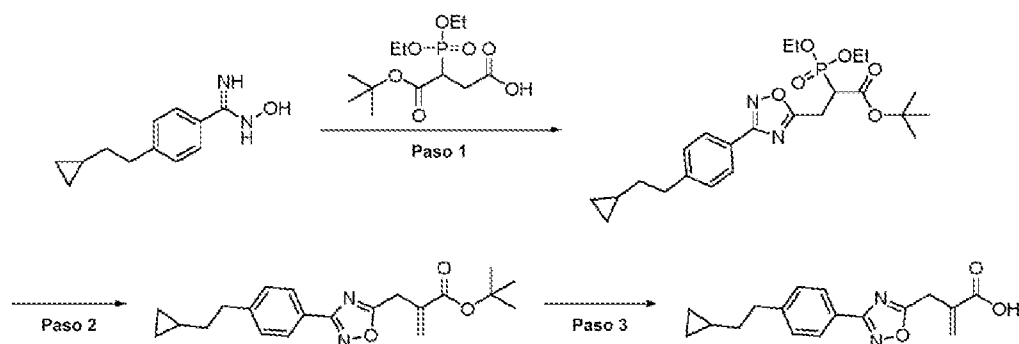
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (488 mg, 1,3 mmol) en forma de un sólido de color 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 501,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

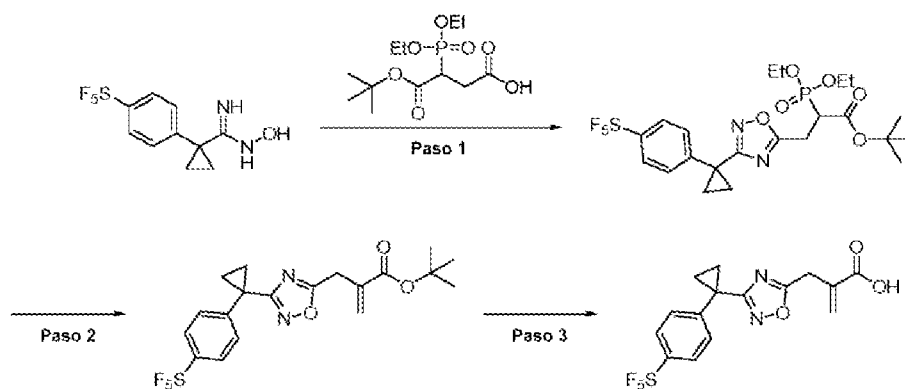
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 377,1 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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, MeCN al 45-75 % en agua, ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico en forma de un vidrio de color amarillo. LCMS m/z 296,7 (M-H) (ES⁻). ¹H 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-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método C, a partir de N-hidroxi-1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida (0,97 g, 3,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,34 g, 2,0 mmol, 85 % de pureza) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 521,0 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

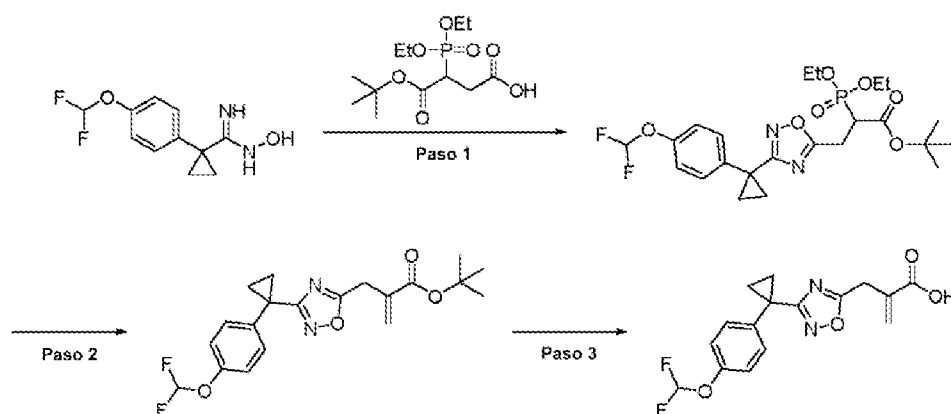
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ⁶-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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,60 g, 1,2 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 396 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,60 g, 1,2 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,44 g, 1,0 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 397,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 460,0 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

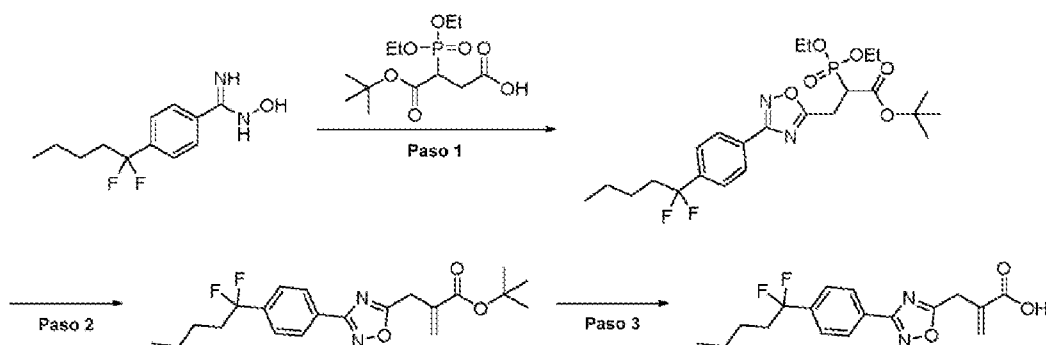
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,98 g, 2,4 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 337,2 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,76 g, 2,1 mmol) en forma de una goma de color naranja pálido. LCMS m/z 337,2 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,98 g, 2,4 mmol).

il)propanoato de terc-butilo (0,430 g, 0,82 mmol) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 539,3 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

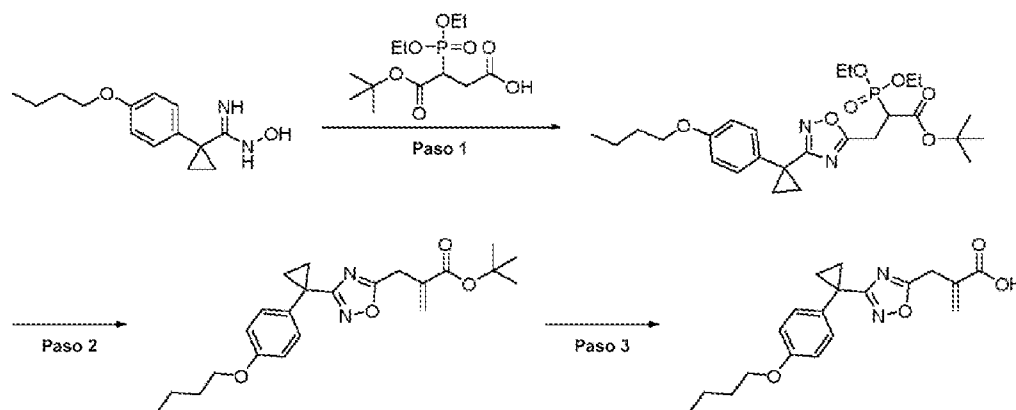
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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 forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 337,3 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 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, a continuación, se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano), a continuación, se volvió a purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,170 g, 0,50 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 335,2 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -93,47.

Ejemplo 80: ácido 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 1-(4-butoxifenil)-N-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (0,262 g, 0,86 mmol, 81 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 523,4 (M +H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

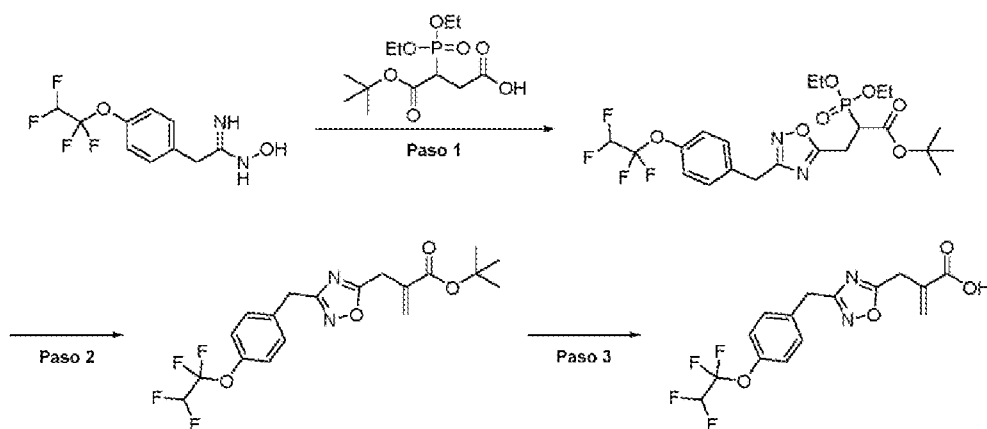
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,143 g, 0,36 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 343,0 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano), a continuación, se volvió a purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-butoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,066 g, 0,19 mmol) en forma de un sólido de color 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxifosforil)-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) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 541,1 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

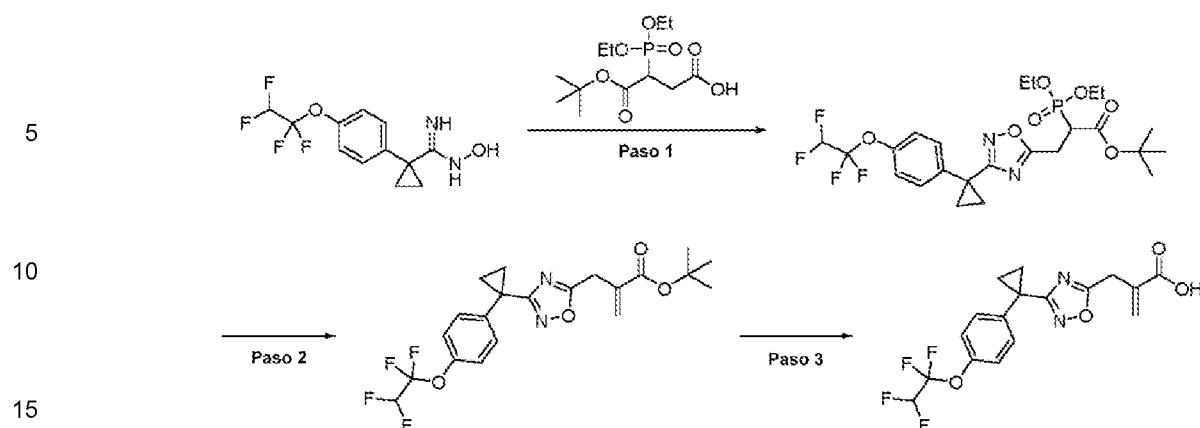
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxifosforil)-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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 361,0 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (847 mg, 2,3 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 359,2 ($M-H$)⁻ (ES⁻). ¹H 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). ¹⁹F 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxifosforil)-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) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 567,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 2

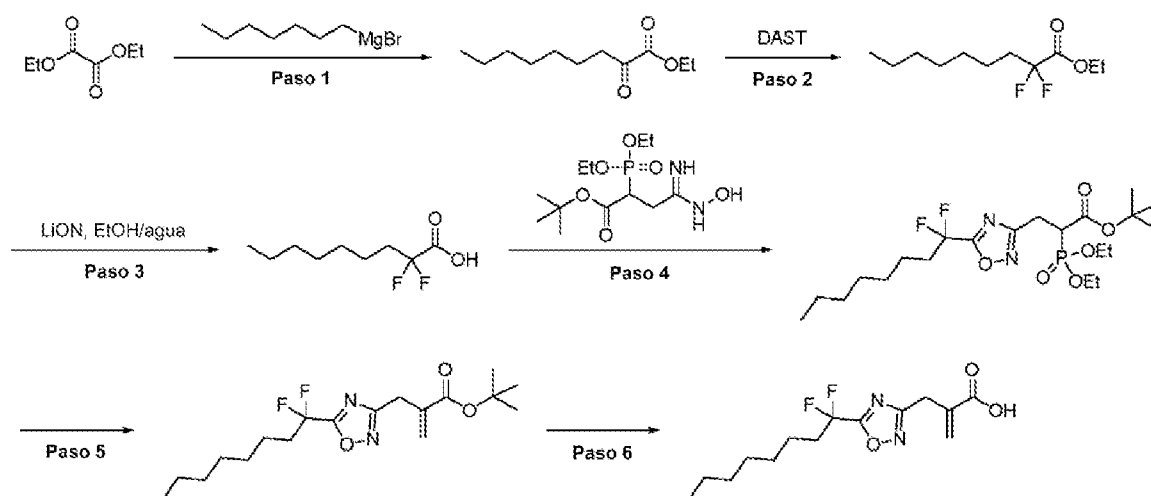
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxifosforil)-3-(3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (860 mg, 1,35 mmol, 89 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 387,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (268 mg, 0,67 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 385,2 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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). ¹⁹F 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)acrilico



Paso 1

Se añadió gota a gota 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°C . La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se templó con NH_4Cl sat. ac. (20 ml). 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-oxononanoato de etilo (6,89 g, 31 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Paso 2

Se añadió gota a gota 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 temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se templó con NaHCO_3 sat. ac. hasta un pH 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2,2-difluorononanoato de etilo (5,12 g, 21 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Paso 3

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,18 g, 27,6 mmol) durante 5 minutos 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 hasta temperatura ambiente, después se calentó hasta 50°C durante 2 h. La mezcla se acidificó hasta un pH 1 con HCl 1 M 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 sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2,2-difluorononanoico (1,061 g, 4,9 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,55 (s, 1H), 2,12-1,93 (m, 2H), 1,53-1,14 (m, 10H), 0,96-0,78 (m, 3H).

Paso 4

Se añadió gota a gota 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 hasta 80°C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1 M (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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo (0,316 g, 0,64 mmol) en forma de un aceite de color pardusco. LCMS m/z 505,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

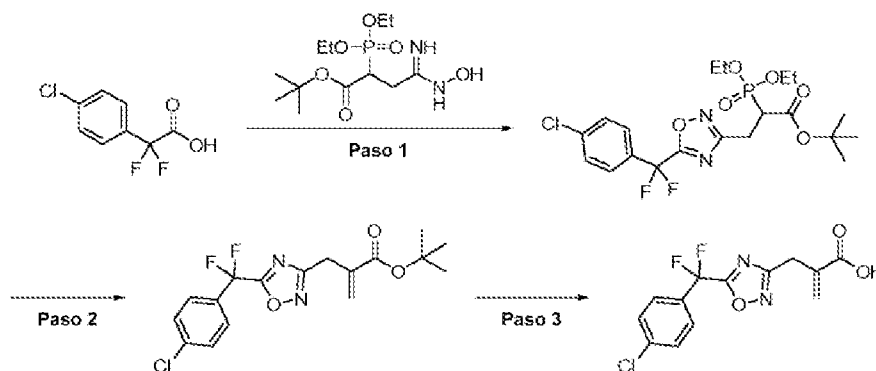
Paso 5

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,104 g, 0,29 mmol) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (57 mg, 0,19 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 301,3 (M-H) $^-$ (ES $^-$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se añadió gota a gota 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, a continuación, 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,41 g, 0,79 mmol) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 517,2 (M+Na) $^+$ (ES $^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

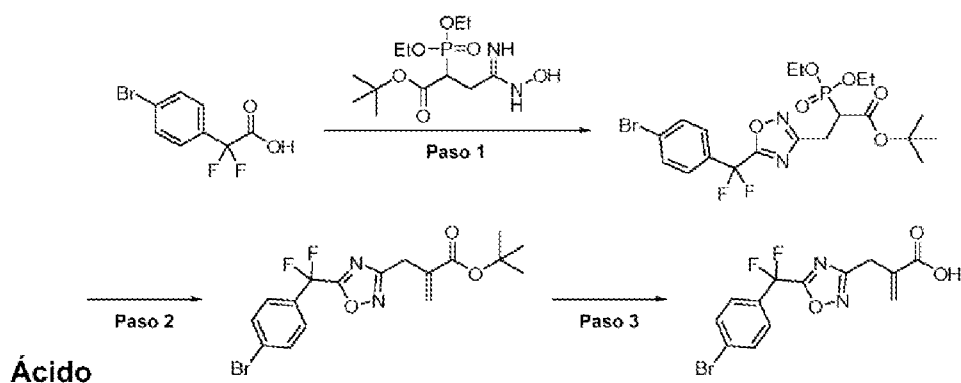
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 313,1 (M+Bu+H) $^+$ (ES $^+$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-30 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (0,20 g, 0,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 313,0 (M-H) $^-$ (ES $^-$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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: 2-((5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó usando un procedimiento similar al del Ejemplo 84, Paso 1, a partir de ácido 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacético (888 mg, 3,54 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,435 g, 0,77 mmol) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 561,1 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

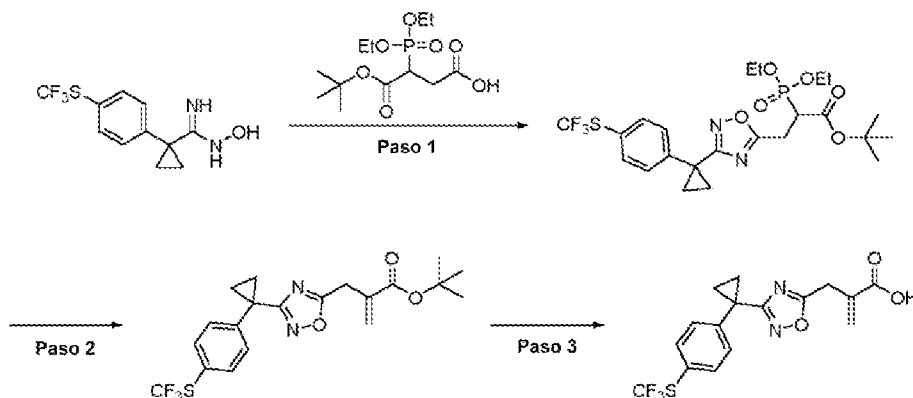
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 357,1 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilico (0,090 g, 0,24 mmol) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 357,0/359,0 ($M-H$)⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (3,04 g, 5,4 mmol) en forma de un

aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 551,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

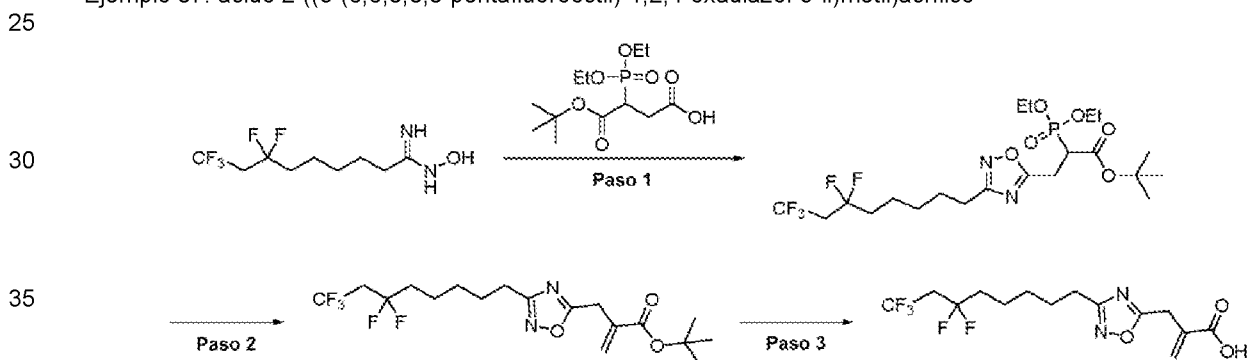
5 Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxifosforil)-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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 371,1 (M-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).

15 Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (815 mg, 2,2 mmol) en forma de 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). ¹⁹F 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



40 Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(diethoxifosforil)-3-(3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (3,18 g, 5,7 mmol) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 481,3 (M-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 protones enmascarados bajo el pico DMSO-d₆].

50 Paso 2

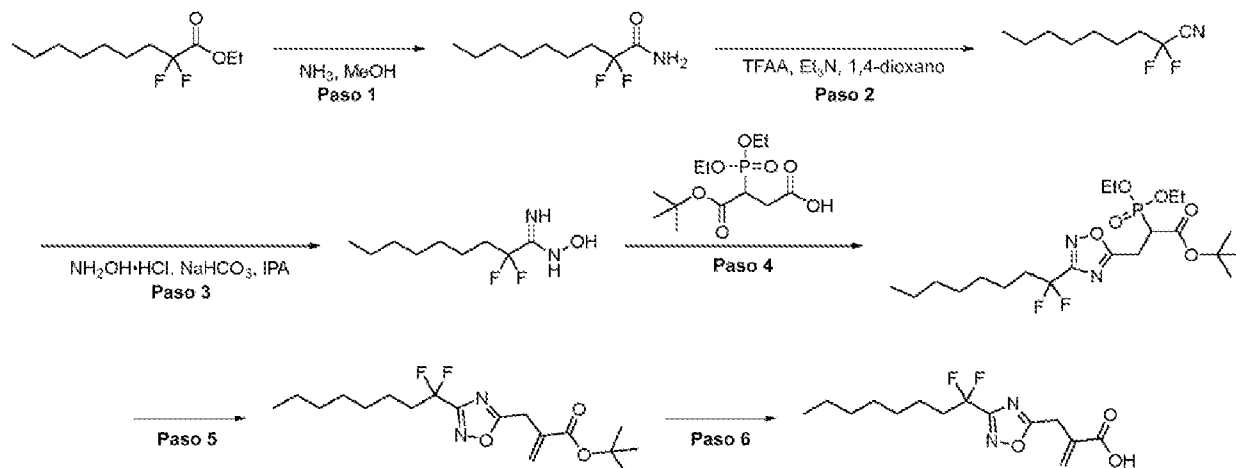
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(diethoxifosforil)-3-(3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (3,18 g, 5,7 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 430,3 (M+NH₄)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

60 Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(6,6,8,8,8-pentafluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (1,22 g, 3,4 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 357,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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- d_6) δ -60,23, -96,59.

Ejemplo 88: ácido 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico



Paso 1

Una mezcla de 2,2-difluorooctanoato de etilo (1,00 g, 4,50 mmol) y amoníaco (7 M en metanol, 5 ml, 0,2 mol) en metanol (25 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para proporcionar 2,2-difluorooctanamida (0,88 g, 4,0 mmol, 88 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 2

Se añadió gota a gota TFAA (2,5 ml, 18 mmol) a una solución de 2,2-difluorooctanamida (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 temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2,2-difluorooctanenitrilo (0,297 g, 1,7 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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- d_6) δ -88,52.

Paso 3

Se preparó según el procedimiento descrito para el Intermedio 23 a partir de 2,2-difluorooctanenitrilo (0,297 g, 1,7 mmol), para proporcionar 2,2-difluoro-N-hidroxioctananimidamida (0,210 g, 0,95 mmol, 94 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 209,3 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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- d_6) δ -98,44.

Paso 4

Se preparó según el Procedimiento general B, Método C, a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxioctananimidamida (0,210 g, 0,95 mmol, 94 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,193 g, 0,40 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 505,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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- d_6) δ -97,06 (d, $J = 267,3$ Hz), -97,94 (d, $J = 267,3$ Hz).

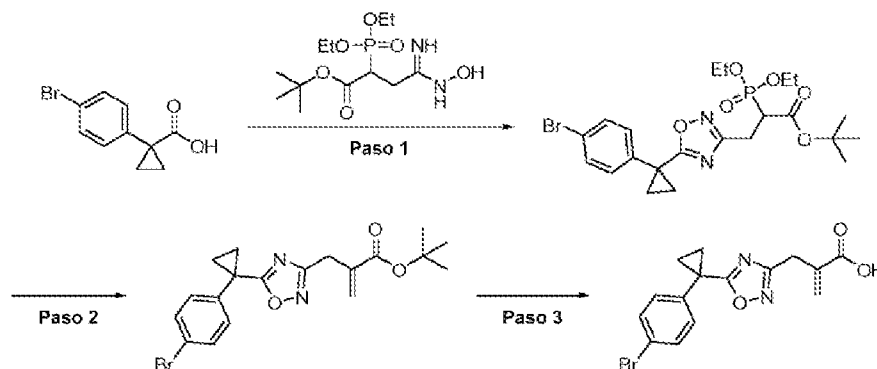
Paso 5

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,0767 g, 0,21 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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- d_6) δ -97,46.

Paso 6

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar ácido 2-((3-(1,1-difluorooctil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,0485 g, 0,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 303,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -97,48.

Ejemplo 89: ácido 2-((5-((4-clorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Paso 1

Se añadió gota a gota 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 temperatura ambiente durante 1 h, a continuación, 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 añadió carbonato de cesio (1,51 g, 4,63 mmol). La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente 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 (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 529,2/531,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

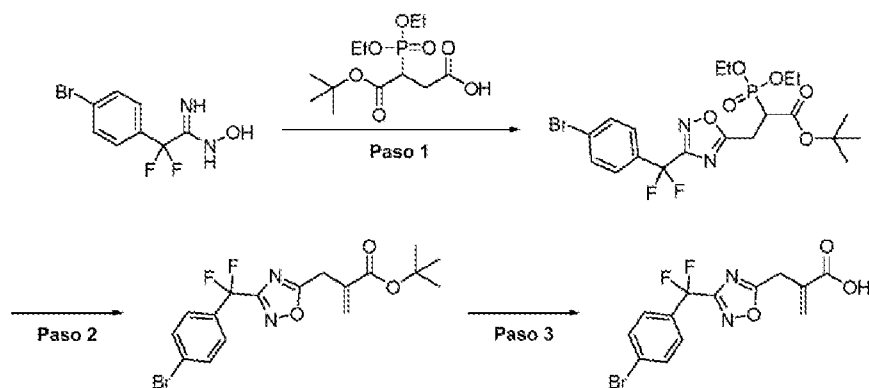
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-40 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (80 mg, 0,20 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 349,3/351,3 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar ácido 2-((5-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (28 mg, 0,08 mmol) en forma de 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de una goma de color marrón pálido. LCMS m/z 483,1/485,1 ($M-tBu+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

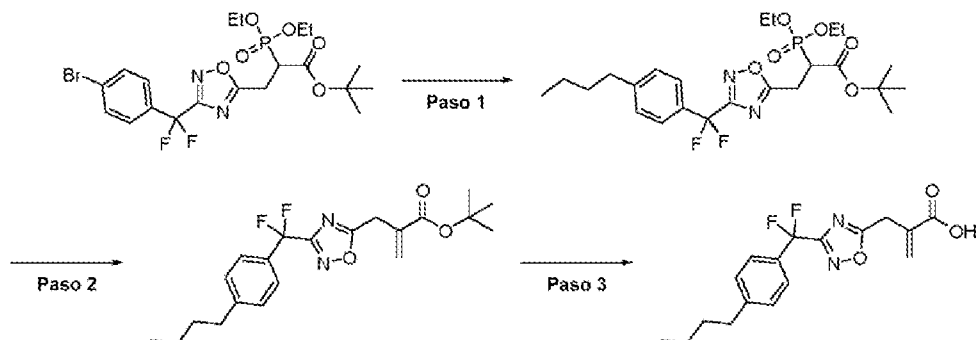
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-30 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-((4-bromofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,15 g, 0,39 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 357,0/359,0 ($M-H$)⁻ (ES^-). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



Paso 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 minutos, a continuación, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,166 g, 0,14 mol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc (3 x 40 ml). El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-100 % [ácido fórmico al 0,1 % en

MeCN)/[ácido fórmico al 0,1 % en agua] para proporcionar 3-(3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,37 g, 0,68 mmol) en forma de un aceite de color marrón pálido. LCMS m/z 461,3 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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 protones no resueltos].

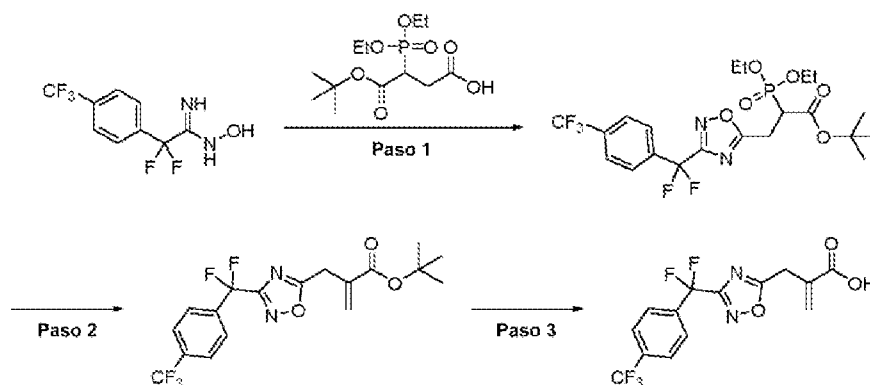
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-((4-butilfenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (90 mg, 0,25 mmol) en forma de una goma de color marrón pálido. LCMS m/z 335,0 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (352 mg, 0,63 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 473,3 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,69, -95,52. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 19,90.

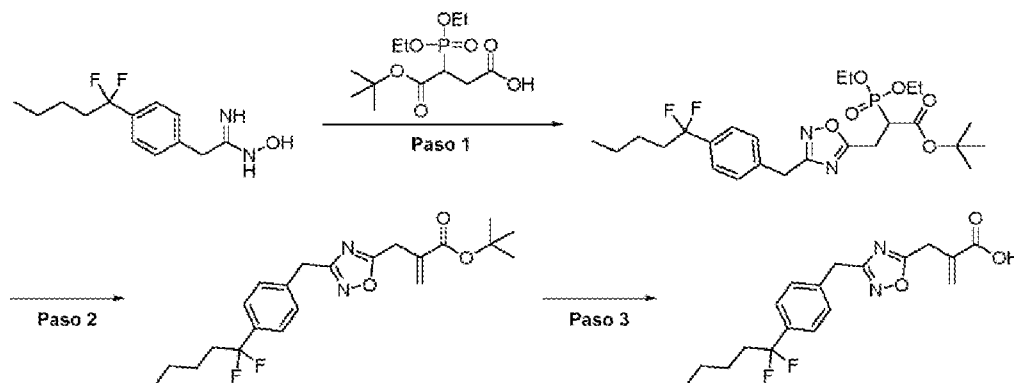
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE 0-40 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (179 mg, 0,44 mmol) en forma de un aceite incoloro. ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,69, -96,06.

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (122 mg, 0,35 mmol) en forma de un aceite de color púrpura. LCMS m/z 347,1 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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). ¹⁹F 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 553,3 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -92,44.

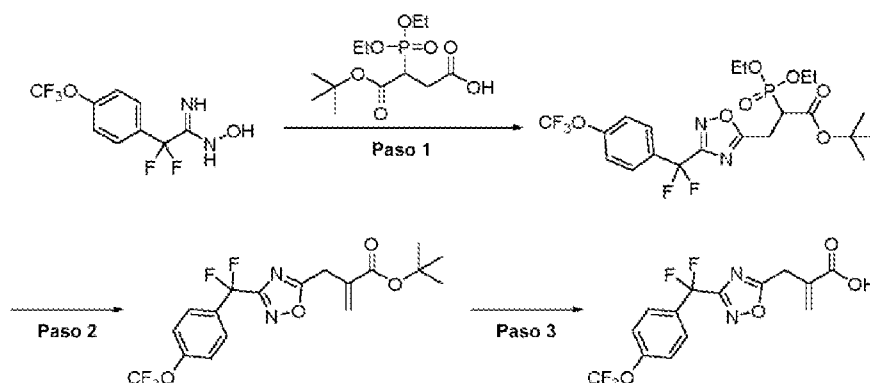
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,280 g, 0,69 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -92,43.

Paso 3

Se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(1,1-difluoropentil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,168 g, 0,47 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 349,2 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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). ¹⁹F 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (427 mg, 0,78 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 489,4 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -56,80, -94,10. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 19,93.

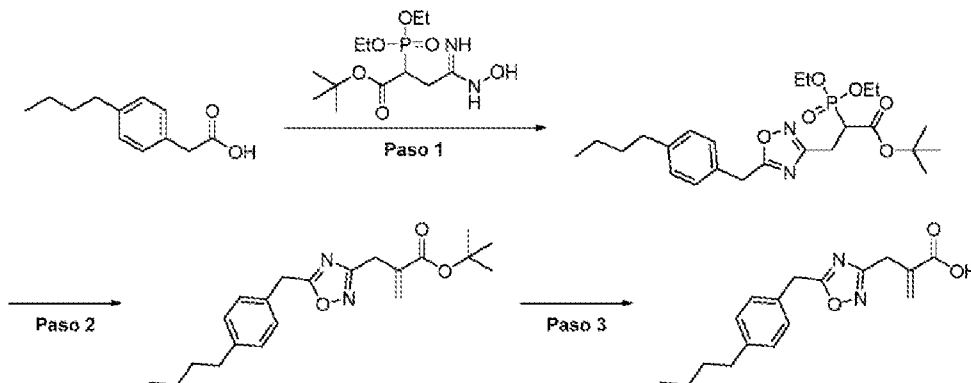
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (242 mg, 0,57 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 363,2 (M-tBu-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(difluoro(4-(trifluorometoxi)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (155 mg, 0,41 mmol) en forma de un aceite de color púrpura. LCMS m/z 363,2 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -56,77, -93,40.

Ejemplo 95: ácido 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilico



Paso 1

Se añadió 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 temperatura ambiente 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 (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en THF (10 ml) y se añadió Cs₂CO₃ (0,93 g, 2,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 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 (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,45 g, 0,89 mmol) en forma de una goma de color marrón pálido. LCMS m/z 503,3 (M+Na)⁺ (ES⁺). ¹H 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.

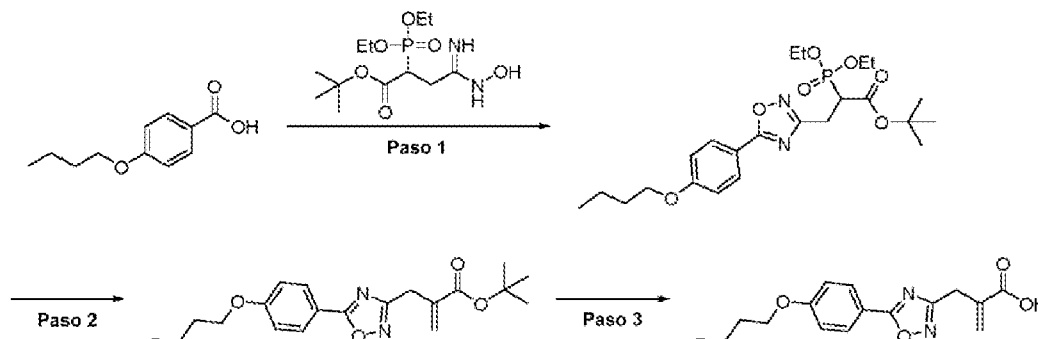
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (231 mg, 0,64 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 301,3 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (163 mg, 0,54 mmol) en forma de un aceite de color púrpura. 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



Paso 1

Se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 95, Paso 1, a partir de ácido 4-butoxibenzoico (383 mg, 1,97 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de una goma transparente de color marrón pálido. LCMS m/z 427,2 (M-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).

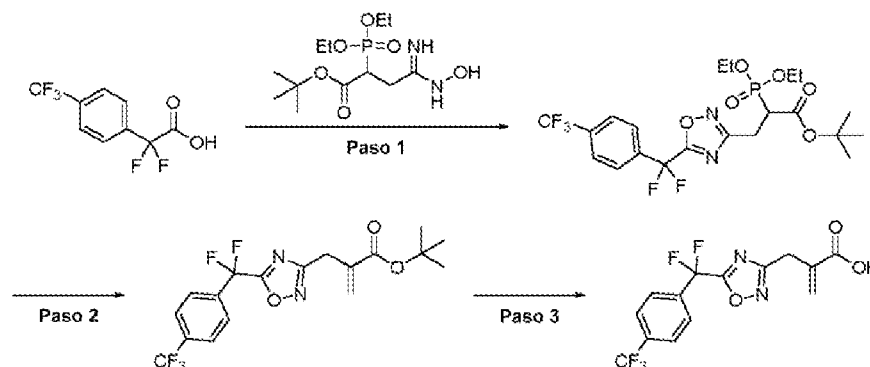
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (82 mg, 0,22 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 303,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (50 mg, 0,16 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 303,2 ($M+H$)⁺ (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).

Ejemplo 97: ácido 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 84, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato (187 mg, 0,33 mmol, 93 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z 551,3 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,75, -94,21 (d, J = 6,4 Hz). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 20,49.

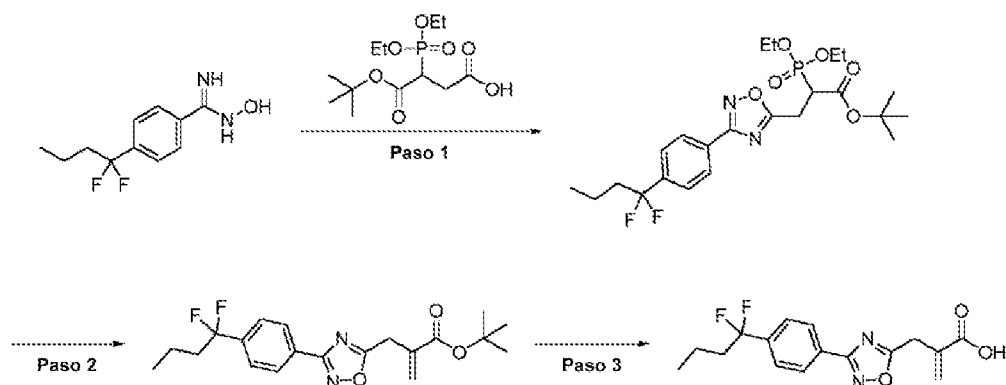
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de terc-butilo (187 mg, 0,33 mmol, 93 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo (112 mg, 0,27 mmol) en forma de un aceite incoloro. ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,74, -94,46.

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrílico (61 mg, 0,17 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 347,1 ($M-H$)⁻ (ES⁻). ¹H 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). ¹⁹F 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



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 4-(1,1-difluorobutyl)-N-hidroxibencimidamida (0,361 g, 1,53 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluorobutyl)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,567 g, 1,1 mmol) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 525,3 ($M+Na$)⁺ (ES^+). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -93,44.

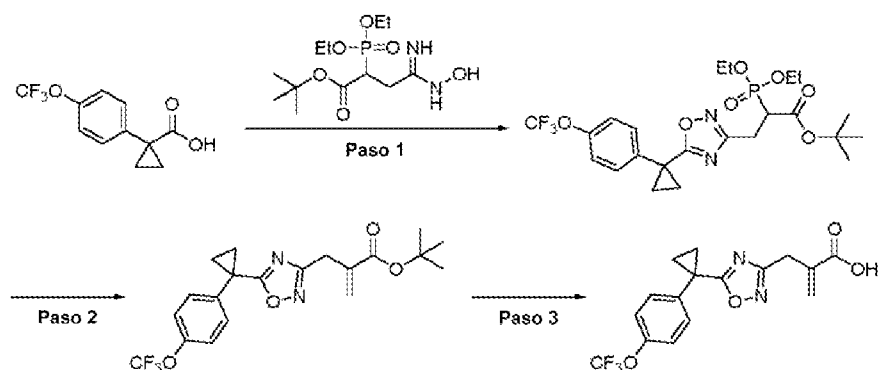
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(4-(1,1-difluorobutyl)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,567 g, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/hexano) para proporcionar 2-((3-(4-(1,1-difluorobutyl)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,368 g, 0,92 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 323,0 ($M-tBu+H$)⁺ (ES^+). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -93,44.

Paso 3

Se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 79, Paso 3, a partir de 2-((3-(4-(1,1-difluorobutyl)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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano), a continuación, se volvió a purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(1,1-difluorobutyl)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,233 g, 0,72 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 323,3 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H 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). ¹⁹F 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el procedimiento descrito para el Ejemplo 95, Paso 1, a partir de ácido 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carboxílico (405 mg, 1,65 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de una goma de color amarillo pálido. LCMS m/z 557,3 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

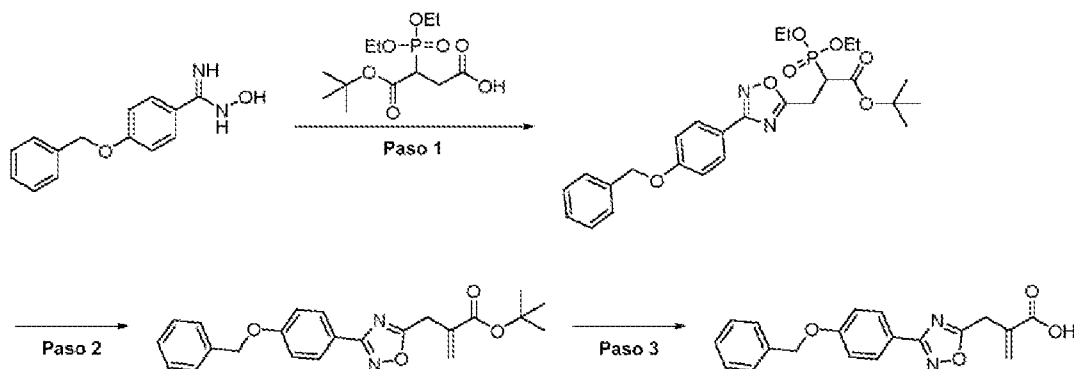
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-20 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 355,2 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)acrilico (0,112 g, 0,30 mmol) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 355,1 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de 4-(benciloxi)-N-hidroxi-bencimidamida (5,97 g, 24,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (8,30 g, 16 mmol) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 461,3 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

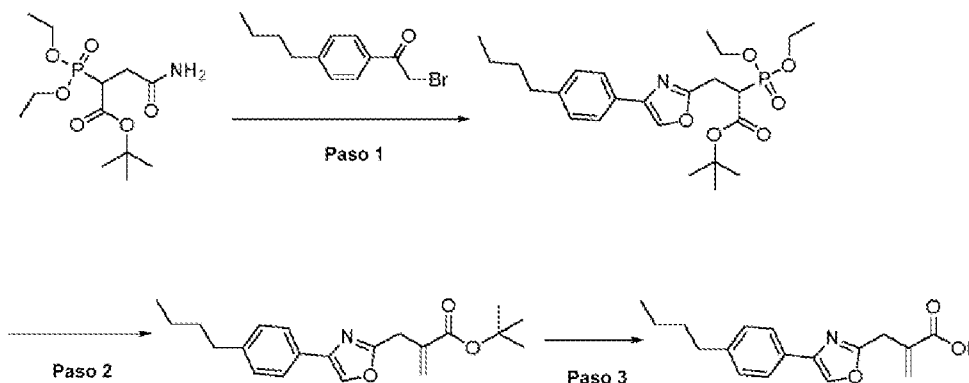
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,176 g, 0,44 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 337,3 ($M-tBu+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(benciloxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,0956 g, 0,28 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 337,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó según el Ejemplo 39, Paso 1, usando 2-bromo-1-(4-butilfenil)etan-1-ona (906 mg, 3,55 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 3-(4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (230 mg, 0,49 mmol, 15 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 466,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

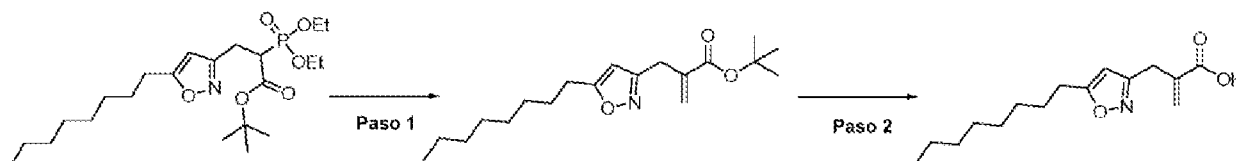
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 ultrarrápida en columna (MTBE al 10 %/éter de petróleo) para dar 2-((4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (160 mg, 0,47 mmol, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 254,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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, 10 μ m, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,1 %/agua] gradiente: MeCN al 50-95 %; 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 dar ácido 2-((4-(4-butilfenil)oxazol-2-il)metil)acrílico (88 mg, 0,31 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 286,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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 = 1,4 Hz, 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



Paso 1

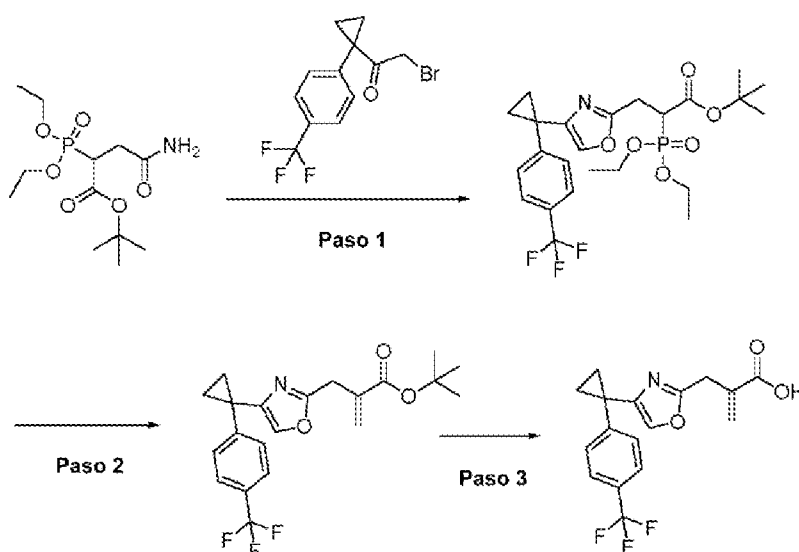
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método C, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(5-octilisoxazol-3-il)propanoato de terc-butilo (500 mg, 1,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-30 %/éter de petróleo) para dar 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrilato de terc-butilo

(300 mg, 0,93 mmol, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 344,3 (M+Na)⁺ (ES⁺).

Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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, 10 µm, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,05 %/agua] gradiente: MeCN al 45-95 %; 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 dar ácido 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrilico (94 mg, 0,35 mmol, 56 %). LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 266,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Ejemplo 39, Paso 1, usando 2-bromo-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)etan-1-ona (1,0 g, 3,26 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-80 %/éter de petróleo) para dar 2-(dietoxifosforil)-3-(4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)propanoato de terc-butilo (300 mg, 0,58 mmol, 17 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 518,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

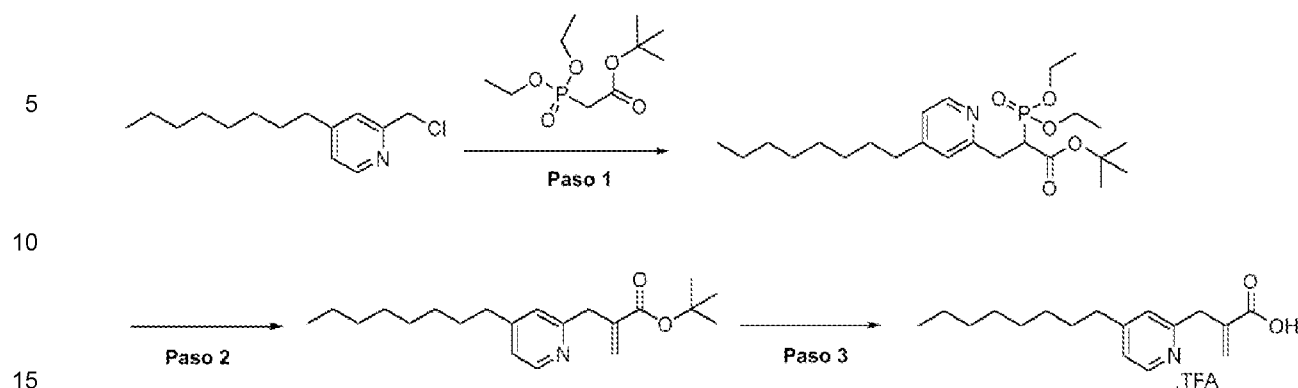
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (180 mg, 0,46 mmol, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 394,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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, 10 µm, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,05 %/agua] gradiente: MeCN al 45-95 %; 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 dar ácido 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrilico (127 mg, 0,38 mmol, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 338,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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 de ácido trifluoroacético del ácido 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrilico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 1, Método D, a partir de 2-(clorometil)-4-octilpiridina (1,3 g, 5,42 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 0-40 %/éter de petróleo) para dar 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octilpiridin-2-il)propanoato de terc-butilo (1,20 g, 2,63 mmol, 49 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 456,3 ($M+H$)⁺ (ES^+).

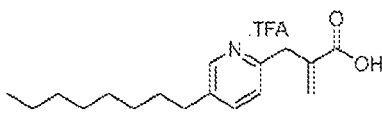
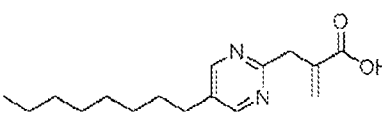
Paso 2

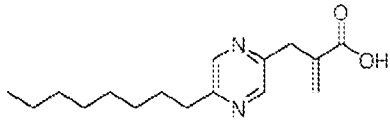
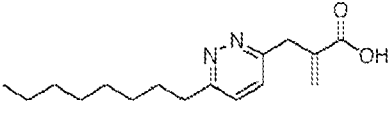
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método C, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(4-octilpiridin-2-il)propanoato de terc-butilo (0,70 g, 1,54 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (200 mg, 0,60 mmol, 39 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 332,4 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Paso 3

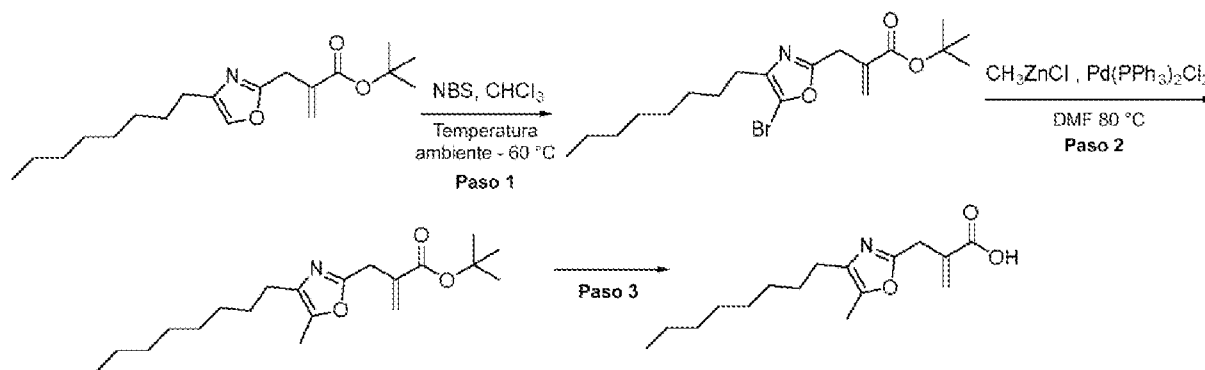
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (180 mg, 0,54 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters X-Bridge C18 OBD, 10 μ m, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,1 %/agua] gradiente: MeCN al 50-95 %; 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 dar la sal de ácido trifluoroacético del ácido 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrilico (112 mg, 0,29 mmol, 54 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 276,3 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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 n.º	Material de partida utilizado en el paso 1 / Ejemplo de estructura / Nombre	Datos de LCMS/ ¹ H NMR
105	2-(clorometil)-5-octilpiridina  sal de ácido trifluoroacético del ácido 2-((5-octilpiridin-2-il)metil)acrilico	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 276,3 ($M+H$) ⁺ (ES^+). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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-il)metil)acrilico	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 277,1 ($M+H$) ⁺ (ES^+). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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, 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).

Ejemplo n.º	Material de partida utilizado en el paso 1 / Ejemplo de estructura / Nombre	Datos de LCMS/ ¹ H NMR
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-d ₆) 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-d ₆) 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



Paso 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 CHCl₃ (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 H₂O (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 H₂O (2 x 5 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-30 %/éter de petróleo) para dar 2-((5-bromo-4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol, 80 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 400,2/402,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

Paso 2

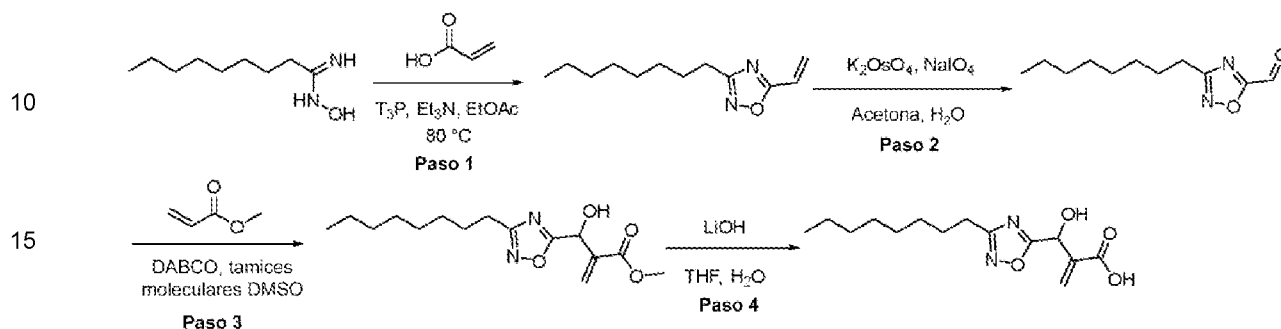
Una mezcla de 2-((5-bromo-4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (526 mg, 0,75 mmol) y una solución de CH₃ZnCl en éter dietílico (2 M, 2 ml, 4,0 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 5 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 35 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-30 %/éter de petróleo) para dar 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (42 mg, 0,13 mmol, 50 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 336,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento General A, Paso 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, 10 µm, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,1 %/agua] gradiente: MeCN al 45-95 %; 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 dar ácido 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico (19 mg, 0,07 mmol,

52 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 280,2 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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.

5 Ejemplo 108: ácido 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



20 Paso 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 añadió una solución de T₃P en EtOAc (50 % en peso, 123 g, 193 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se templó 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 sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (120 g de sílice, MTBE al 5 %/éter de petróleo) para dar 3-octil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (6,90 g, 33,1 mmol, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 209,4 ($M+H$)⁺ (ES^+).

30 Paso 2

A una solución de 3-octil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (6,90 g, 33,1 mmol) y K₂OsO₄ (0,55 g, 1,65 mmol) en acetona (128 ml) y agua (69 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaIO₄ (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 Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 45 %/éter de petróleo) para dar 3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-carbaldehído (6,24 g, 29,7 mmol, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 211,3 ($M+H$)⁺ (ES^+).

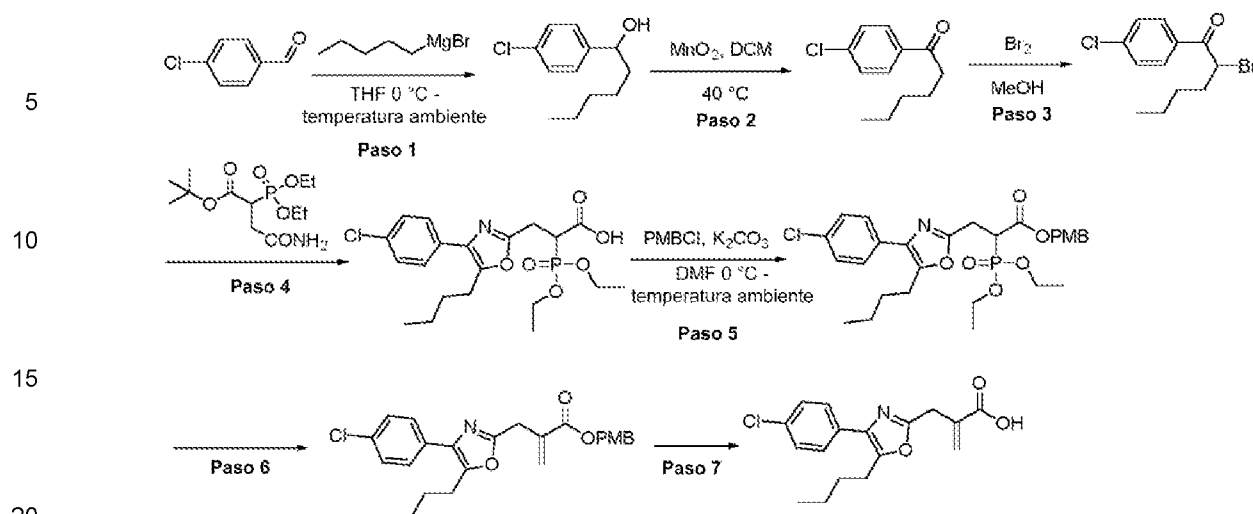
40 Paso 3

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 Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida a 40 °C, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 45 %/éter de petróleo) para dar 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de metilo (1,35 g, 4,55 mmol, 16 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 297,2 ($M+H$)⁺ (ES^+).

50 Paso 4

Se añadió 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 hasta un pH = 6 usando 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 sobre Na₂SO₄ 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, 10 μ m, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,1 %/agua] gradiente: MeCN al 35-95 %; 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 dar ácido 2-(hidroxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (34 mg, 0,12 mmol, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 283,1 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

65 Ejemplo 109: ácido 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrílico



Paso 1

A una solución de 4-clorobenzaldehído (3,70 g, 26,3 mmol) en THF (132 ml) a 0 °C se le añadió 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 templó con una 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 ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 0-10 %/éter de petróleo) para dar 1-(4-clorofenil)hexan-1-ol (4,2 g, 19,7 mmol, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H 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.

Paso 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 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso. ^1H 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).

Paso 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 añadió gota a gota 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 hasta un 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 10 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 ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-10 %/éter de petróleo) para dar 2-bromo-1-(4-clorofenil)hexan-1-ona (1,40 g, 4,83 mmol, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 289,1/291,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Paso 4

Se preparó según el Ejemplo 39, Paso 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 temperatura ambiente. 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 reversa para dar ácido 3-(5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico bruto (200 mg, 0,45 mmol, 9 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 444,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Paso 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 le añadió PMBCl (85 mg, 0,54 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se templó con agua y se extrajo con

EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de NH_4Cl , a continuación, 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 ultrarrápida en columna (12 g de sílice, MTBE al 0-40 %/éter de petróleo) para dar 3-(5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de 4-metoxibencilo (70 mg, 0,12 mmol, 27 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 564,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

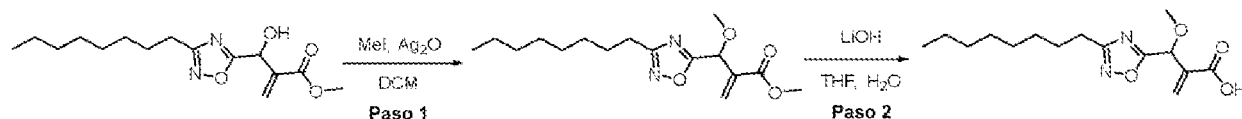
Paso 6

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 ultrarrápida en columna (MTBE al 10 %/éter de petróleo) para dar 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (34 mg, 0,077 mmol, 64 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 440,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Paso 7

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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, $10\ \mu\text{m}$, $19 \times 250\ \text{mm}$; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,05 %/agua] gradiente: MeCN al 45-95 %; 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 dar ácido 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrilico (16 mg, 0,050 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 320,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,71 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7\ \text{Hz}$, 2H), 7,48 (d, $J = 8,6\ \text{Hz}$, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 7,5\ \text{Hz}$, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,4\ \text{Hz}$, 3H).

Ejemplo 110: ácido 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico



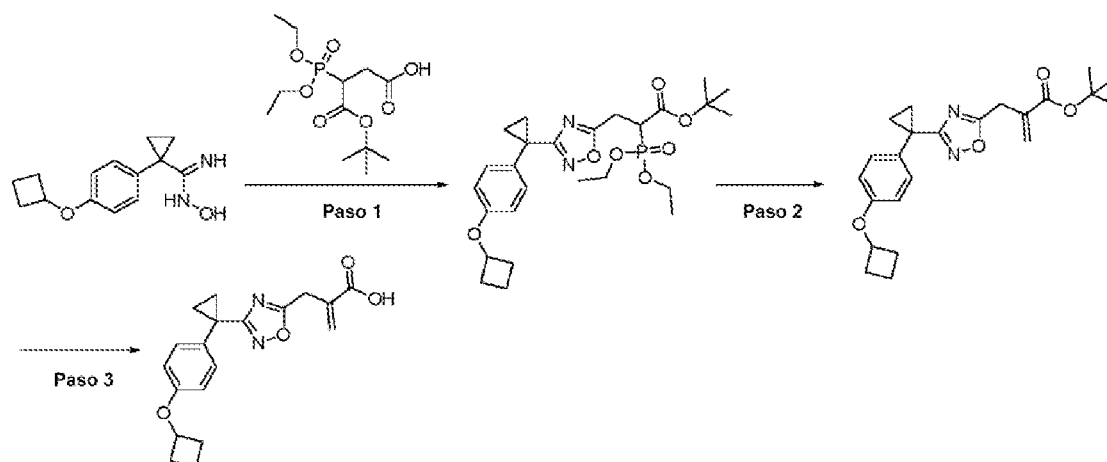
Paso 1

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 le añadió 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 lecho 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 ultrarrápida en columna (8 g de sílice, EtOAc al 15 %/éter de petróleo) para dar 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de metilo (126 mg, 0,41 mmol, 41 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 311,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Paso 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 añadió 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 hasta un pH 6 utilizando HCl acuoso diluido (0,5 M) y, a continuación, 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, $10\ \mu\text{m}$, $19 \times 250\ \text{mm}$; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,1 %/agua] gradiente: MeCN al 55-95 %; 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 dar ácido 2-(metoxi(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (33 mg, 0,11 mmol, 15 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 297,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H 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, $J = 7,7\ \text{Hz}$, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 10H), 0,87 (t, $J = 6,7\ \text{Hz}$, 3H). No se observó un protón intercambiable.

Ejemplo 111: ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 ultrarrápida en columna (50 g de sílice, EtOAc al 20-40 %/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 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 521,1 ($M+H$)⁺ (ES^+).

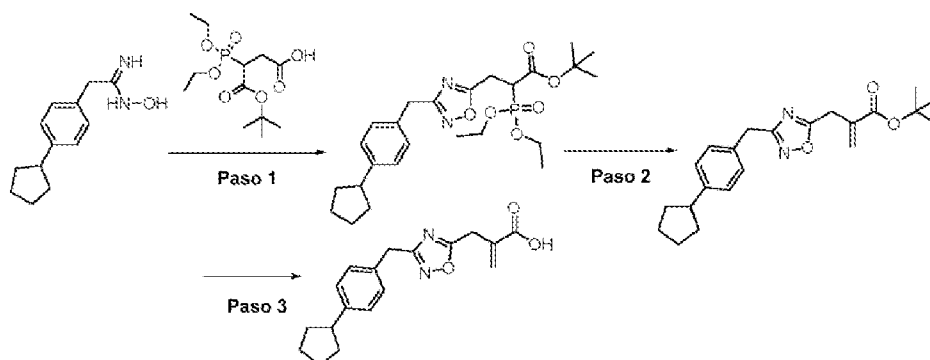
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método C, a partir de 3-(3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (2,20 g, 4,23 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,20 g, 3,03 mmol, 72 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 379,3 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 μ m, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[ácido fórmico al 0,2 %/agua] gradiente: MeCN al 70-95 %; 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 dar ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutoxifenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (233 mg, 0,68 mmol, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 341,0 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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



Paso 1

Se preparó 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 ultrarrápida en columna (25 g de sílice, EtOAC al 20-40 %/éter de petróleo) para dar 3-(3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (400 mg, 0,81 mmol, 42 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 493,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

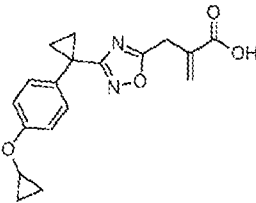
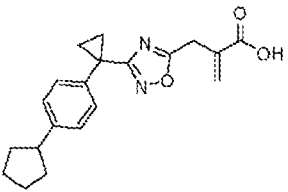
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 2-((3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (180 mg, 0,49 mmol, 60 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 369,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

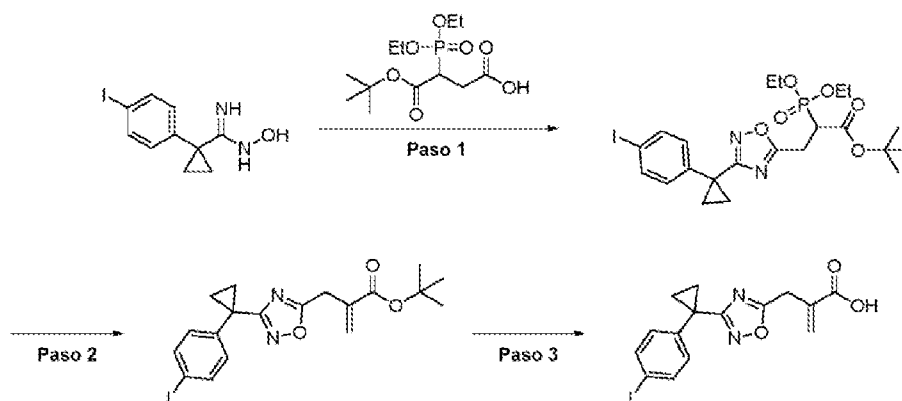
Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[ácido fórmico al 0,2 %/agua] gradiente: MeCN al 55-95 %; 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 dar ácido 2-((3-(4-ciclopentilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (105 mg, 0,34 mmol, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 313,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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 n.º	Material de partida utilizado en el paso 1 / Ejemplo de estructura / Nombre	Datos de LCMS/ ¹ H NMR
114	1-(4-ciclopropoxifenil)-N-hidroxyciclopropano-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-d ₆) 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-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida  ácido 2-((3-(1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico	LCMS (Sistema 2, Método B) m/z 339,1 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12,81 (br, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 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



Paso 1

Se añadió HATU (1,23 g, 3,24 mmol) a una mezcla de 1-(4-yodofenil)-N-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (0,825 g, 2,70 mmol), ácido 4-(terc-butoxi)-3-(dietoxifosforilo)-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 TA durante 1 h, a continuación, se le añadió NaHCO_3 sat. ac. (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 (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (20 ml) y se añadió Cs_2CO_3 (1,76 g, 5,39 mmol). La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (1,52 g, 2,5 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 599,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

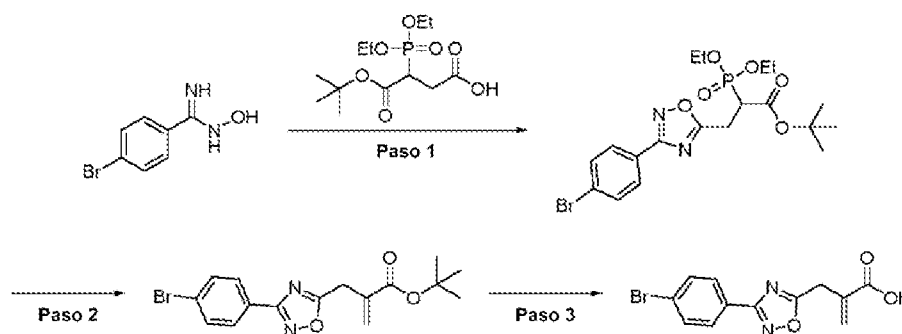
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-20 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrilato de terc-butilo (0,99 g, 2,0 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 397,2 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrilato de terc-butilo (0,99 g, 2,0 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-30 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-yodofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)methyl)acrilico (0,574 g, 1,4 mmol) en forma de un sólido de color marrón pálido. LCMS m/z 3971 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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)methyl)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 433,2/435,2 (M-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).

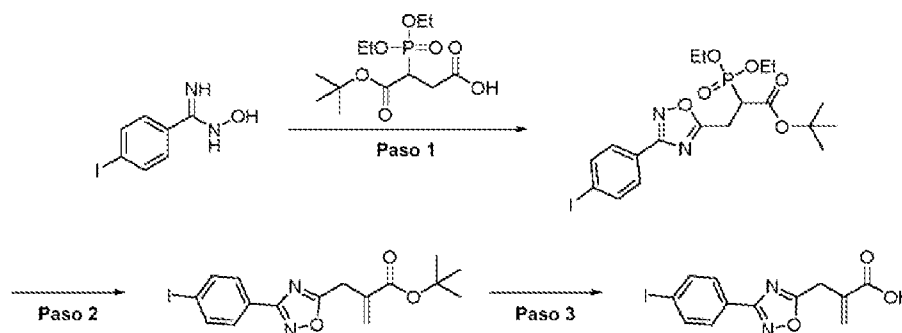
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-20 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,84 g, 2,1 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 309,2/311,2 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-40 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,522 g, 1,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 307,4/309,4 (M-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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 480,8 (M-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).

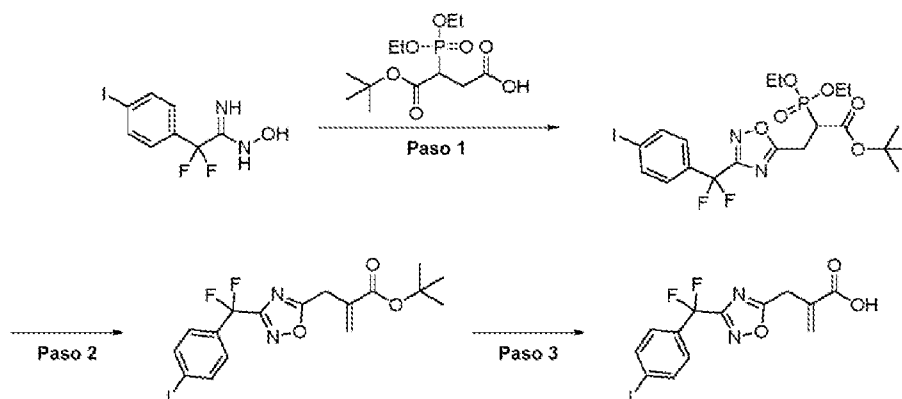
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-10 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,68 g, 1,5 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 357,1 (M-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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-yodofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,411 g, 1,1 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 354,8 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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



Paso 1

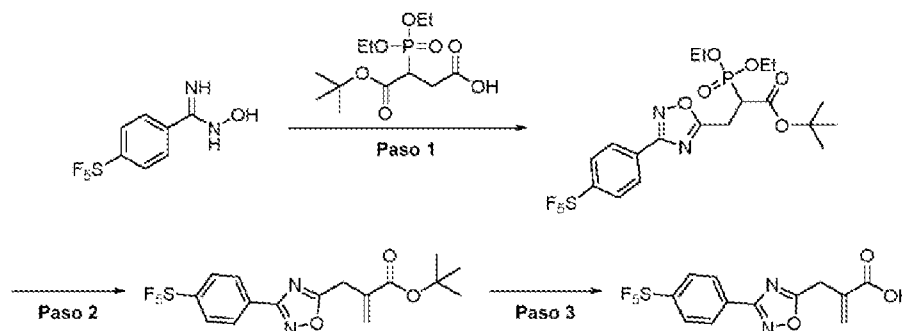
Se preparó según el Procedimiento general B, Método A, a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-yodofenil)acetimidamida (4,9 g, 13 mmol, 80 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 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) en forma de un aceite transparente de color amarillo pálido. LCMS m/z 531,1 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-10 %/isohexano), seguida de cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 2-((3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,50 g, 1 mmol) en forma de una goma incolora. ¹H 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).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(difluoro(4-yodofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,326 g, 0,79 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 405,1 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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

Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z 537,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato (0,858 g, 2,1 mmol) en forma de un aceite transparente e incoloro. ¹H 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).

Paso 3

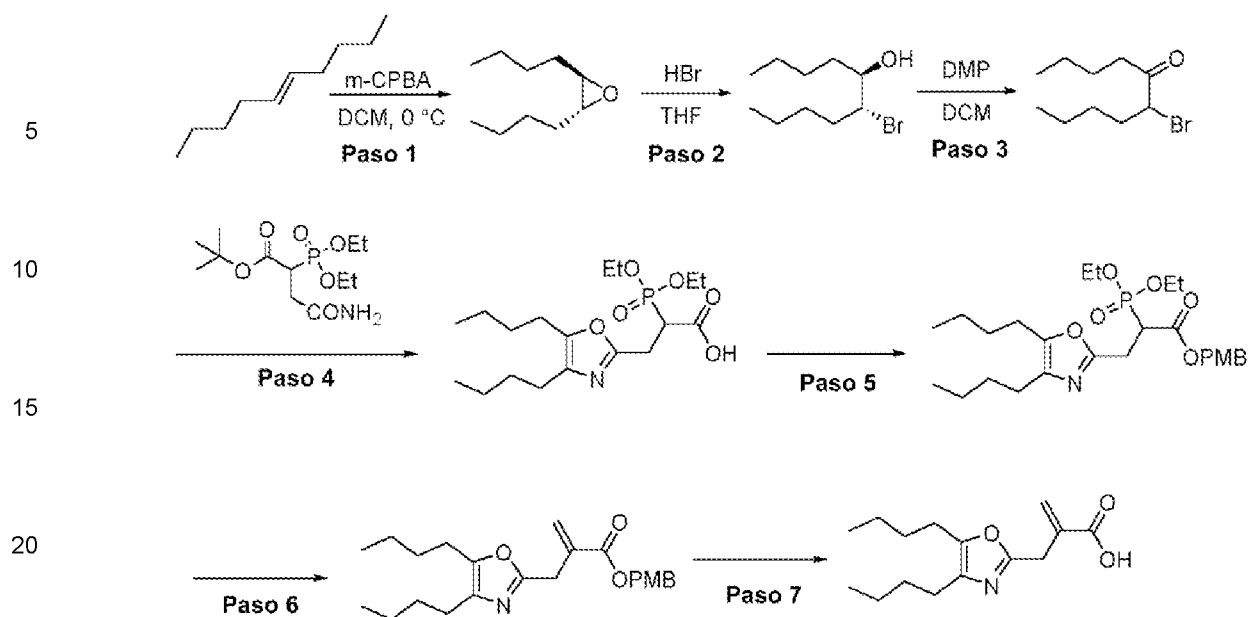
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,858 g, 2,1 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfaneil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,560 g, 1,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 355,0 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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 añadió ácido meta-cloroperbenzoico (77 % en peso, 144 mg, 640 μ mol) 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 μ mol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se le añadió más ácido meta-cloroperbenzoico (77 % en peso, 100 mg, 450 μ mol), y la mezcla se agitó durante 1 h más, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente 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 (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano), seguida de cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-(trifluorometil)sulfonil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (8 mg, 0,02 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 401,1 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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



Paso 1

A una mezcla de (*E*)-dec-5-eno (1,4 g, 10 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió 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 templó con Na₂S₂O₃ acuoso diluido (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 0-10 %/éter de petróleo) para dar (*trans*)-2,3-dibutiloxirano (1,3 g, 8,3 mmol, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,65 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 1,60-1,20 (m, 12H), 0,99-0,80 (m, 6H).

Paso 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 dar (*trans*)-6-bromodecan-5-ol bruto (1,6 g, 6,7 mmol, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

Paso 3

A una solución de (*trans*)-6-bromodecan-5-ol (1,6 g, 6,7 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió 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 min. La mezcla de reacción se templó con Na₂CO₃ acuoso diluido (50 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 30 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-10 %/éter de petróleo) para dar 6-bromodecan-5-ona (1,4 g, 6,0 mmol, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

Paso 4

Se preparó según el Ejemplo 109, Paso 4, usando 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 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS: (Sistema 2, Método C) *m/z* 390,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 5

Se preparó según el Ejemplo 109, Paso 5, usando ácido 3-(4,5-dibutiloxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico (200 mg, 0,51 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (12 g de sílice, MTBE al 0-40 %/éter de petróleo) para dar 3-(4,5-dibutiloxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de 4-metoxibencilo (230 mg, 0,45 mmol, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) *m/z* 510,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

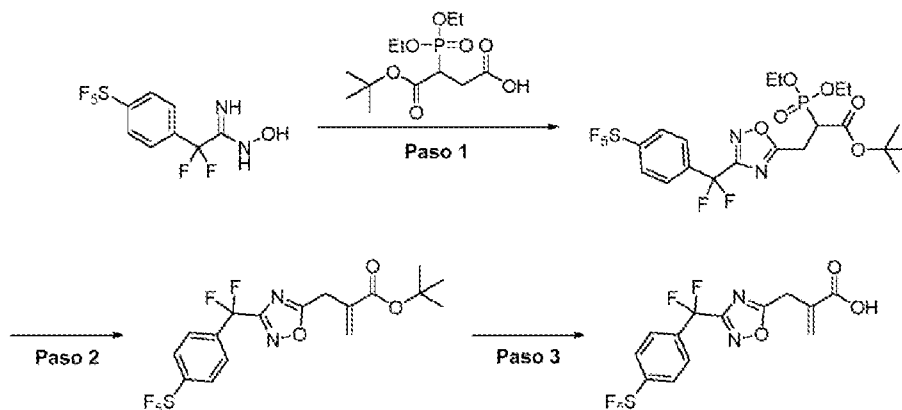
Paso 6

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 ultrarrápida en columna (MTBE al 10 %/éter de petróleo) para dar 2-((4,5-dibutiloxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (90 mg, 0,23 mmol, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 386,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 7

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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, 10 µm, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[TFA al 0,1 %/agua] gradiente: MeCN al 45-95 %; 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 dar ácido 2-((4,5-dibutiloxazol-2-il)metil)acrílico (28 mg, 0,11 mmol, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 266,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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-λ⁶-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó según el Procedimiento general B, Método C, a partir de 2,2-difluoro-N-hidroxi-2-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)acetimidamida (2,00 g, 5,32 mmol, 83 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,964 g, 1,6 mmol) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 531,1 (M+Bu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -95,88 (d, J = 16,8 Hz). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO) δ 19,88.

Paso 2

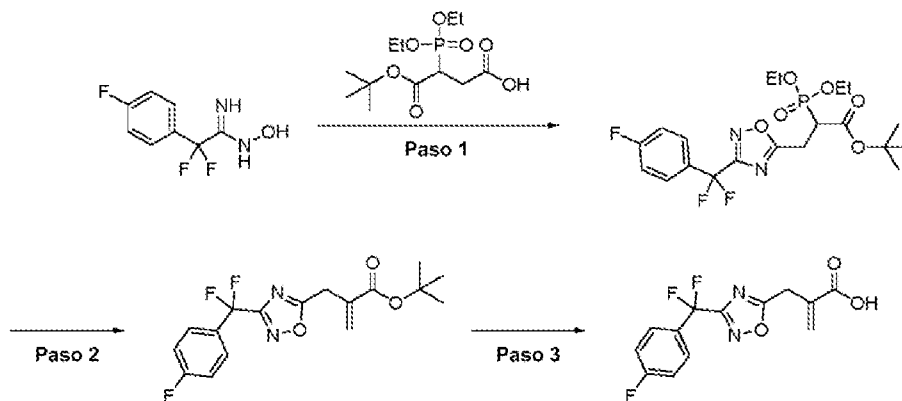
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 2-(dietoxifosforil)-3-(3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de terc-butilo (0,964 g, 1,6 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato (488 mg, 1,0 mmol) en forma de un aceite incoloro. ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -96,51.

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (488 mg, 1,0 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(difluoro(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (367 mg, 0,88 mmol) en forma de una goma espesa e incolora. LCMS m/z 404,3 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color marrón. LCMS m/z 423,3 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ^1H 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.

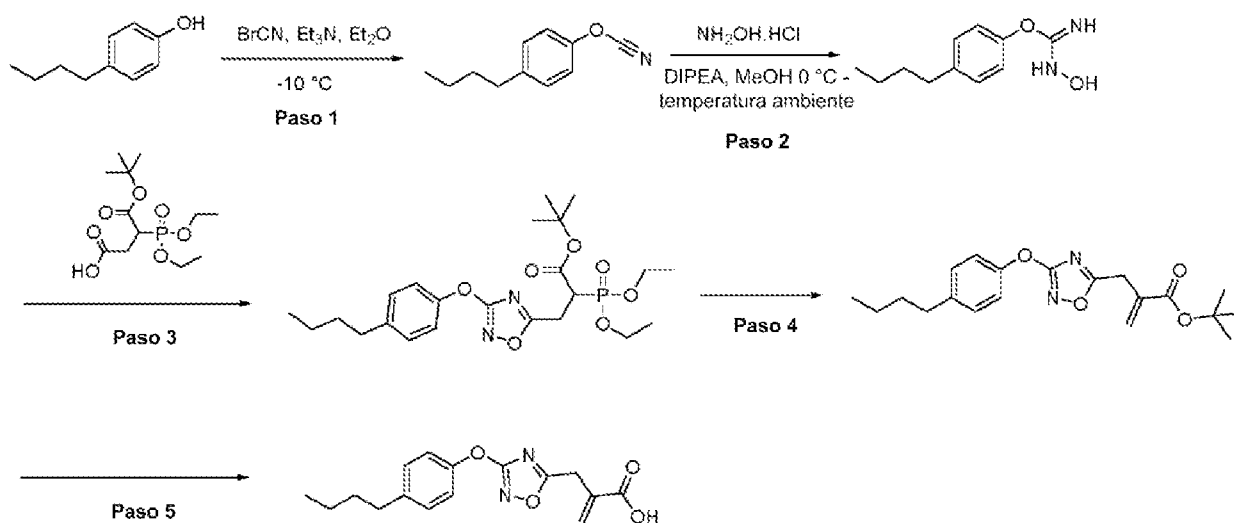
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (812 mg, 2,7 mmol) en forma de un aceite incoloro. ^1H 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.

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (508 mg, 1,7 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 297,5 (M-H)⁻ (ES⁻). ^1H 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



Paso 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 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió una solución de bromuro de cianógeno (2,34 g, 22,1 mmol) en éter dietílico seco (6 ml), gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó vigorosamente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 h. La mezcla se filtró, y el residuo de filtración se lavó con más éter dietílico seco. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida a $35\text{ }^\circ\text{C}$. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 1-butil-4-cianatobenceno (3,10 g, 17,7 mmol, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 176,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Paso 2

A una solución de 1-butil-4-cianatobenceno (3,00 g, 17,1 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,39 g, 34,4 mmol). La suspensión se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió lentamente, gota a gota, DIPEA (4,44 g, 34,4 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta 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 basificó con NaOH acuoso (2 M) hasta un pH = 8 y, a continuación, 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 $40\text{ }^\circ\text{C}$ para dar hidroxycarbamidato de 4-butilfenilo (1,10 g, 5,28 mmol, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 209,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general B, Método B, a partir de hidroxycarbamidato de 4-butilfenilo (1,10 g, 5,28 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc al 50 %/éter de petróleo) para dar 3-(3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (1,13 g, 2,34 mmol, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 483,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Paso 4

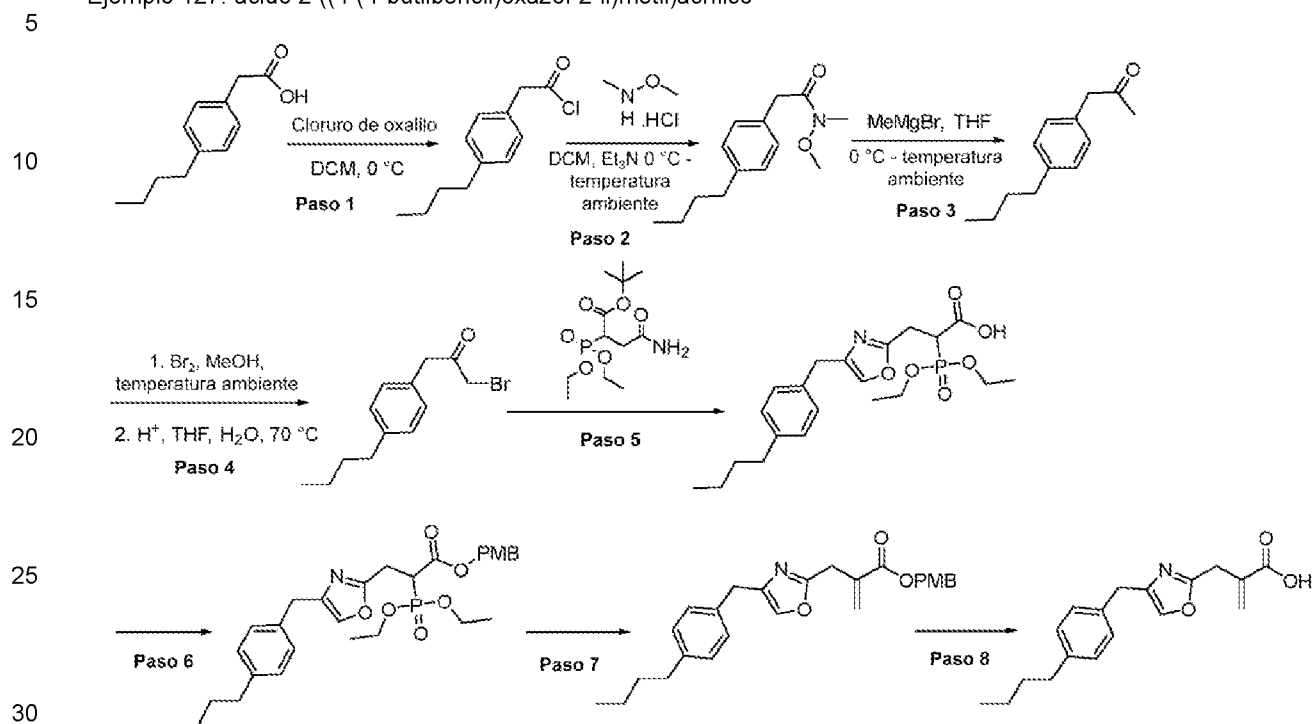
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método C, a partir de 3-(3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (400 mg, 0,83 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (25 g de sílice, EtOAc al 45 %/éter de petróleo) para dar 2-((3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (230 mg, 0,64 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 359,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 381,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (ES^+).

Paso 5

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[ácido fórmico al 0,2 %/agua] gradiente: MeCN al 55-95 %; longitud de onda de recolección: 214 nm). Las fracciones se concentraron a presión reducida a $30\text{ }^\circ\text{C}$ para eliminar el MeCN, y el residuo se liofilizó para dar ácido 2-((3-(4-butilfenoxi)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (130 mg, 0,43 mmol, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z

303,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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* = 7,7 Hz, 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



Paso 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 dar cloruro de 2-(4-butilfenil)acetilo bruto (5,14 g, 24,4 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 2, Método C) *m/z* 207,4 (formación de éster metílico en el sitio + H)⁺ (ES⁺).

Paso 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 le añadió cloruro de 2-(4-butilfenil)acetilo y la mezcla de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se templó 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 sobre Na₂SO₄ 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, MTBE al 20 %/éter de petróleo) para dar 2-(4-butilfenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (3,90 g, 16,6 mmol, 68 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) *m/z* 236,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 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 añadió 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 templó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (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 H₂O (2 x 20 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 1-(4-butilfenil)propan-2-ona (2,20 g, 11,6 mmol, 69 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) *m/z* 191,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 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 templó con K₂CO₃ acuoso diluido (3 M, 20 ml) y, a continuación,

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 K₂CO₃ acuoso diluido (3 M, 2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, 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. A continuación, 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 K₂CO₃ acuoso diluido (3 M, 2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (80 g de sílice, MTBE al 0-4 %/éter de petróleo) para dar 1-bromo-3-(4-butilfenil)propan-2-ona (700 mg, 2,60 mmol, 22 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

Paso 5

Se preparó según el Ejemplo 109, Paso 4, usando 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). Se separaron las fases, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, 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; caudal: 40 ml/min; MeCN al 30-50 %/[ácido fórmico 10 mM/agua]; longitud de onda de recolección: 214 nm). Las fracciones recogidas 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 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 424,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 6

Se preparó según el Ejemplo 109, Paso 5, usando ácido 3-(4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoico (270 mg, 0,64 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (MTBE al 50-90 %/éter de petróleo) para dar 3-(4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de 4-metoxibencilo (175 mg, 0,32 mmol, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 544,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

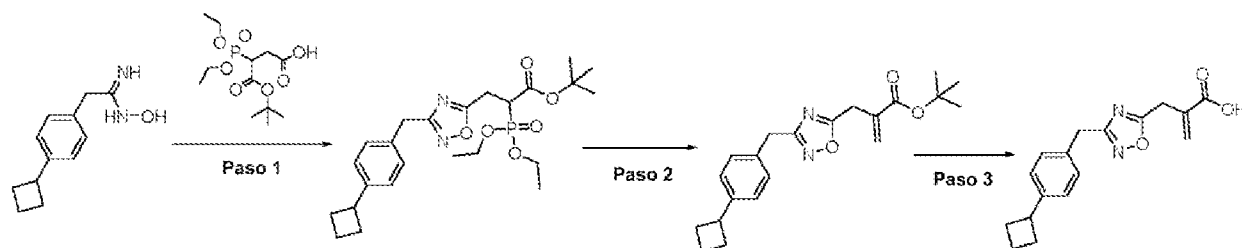
Paso 7

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 ultrarrápida en columna (25 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 2-((4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)metil)acrilato de 4-metoxibencilo (125 mg, 0,30 mmol, 92 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 420,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 8

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[ácido fórmico al 0,2 %/agua] gradiente: MeCN al 57-95 %; 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 dar ácido 2-((4-(4-butilbencil)oxazol-2-il)metil)acrilico (50 mg, 0,17 mmol, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 300,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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)acrilico



Paso 1

Se preparó 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 ultrarrápida en columna

(40 g de sílice, EtOAc al 20-40 %/éter de petróleo) para dar 3-(3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (760 mg, 1,59 mmol, 65 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 479,2 ($M+H$)⁺ (ES^+).

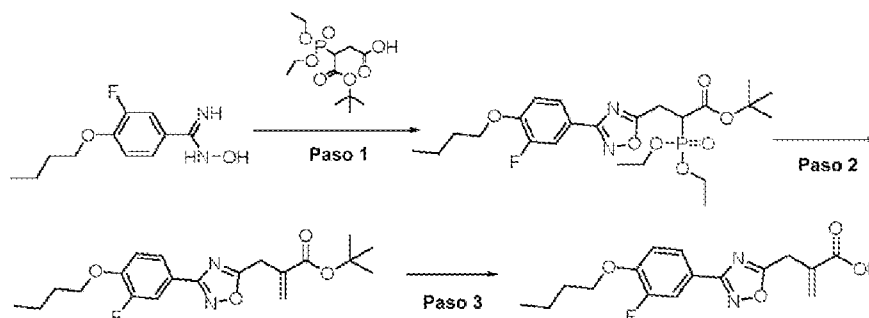
5 Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 ultrarrápida en columna (40 g de sílice, MTBE al 0-30 %/éter de petróleo) para dar 2-((3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (480 mg, 1,35 mmol, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 355,3 ($M+H$)⁺, 377,2 ($M+Na$)⁺ (ES^+).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 μ m, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[ácido fórmico al 0,2 %/agua] gradiente: MeCN al 50-95 %; 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 dar ácido 2-((3-(4-ciclobutilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (307 mg, 1,03 mmol, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 299,1 ($M+H$)⁺, 321,1 ($M+Na$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



40 Paso 1

Se preparó 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 ultrarrápida en columna (40 g de sílice, EtOAc al 20-40 %/éter de petróleo) para dar 3-(3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (400 mg, 0,80 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 501,2 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Paso 2

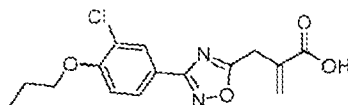
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método C, a partir de 3-(3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (400 mg, 0,80 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, MTBE al 0-20 %/éter de petróleo) para dar 2-((3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (290 mg, 0,77 mmol, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método C) m/z 377,2 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Paso 3

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 μ m, 19 x 250 mm; Caudal: 20 ml/min; sistema de disolvente: MeCN/[ácido fórmico al 0,2 %/agua] gradiente: MeCN al 53-95 %; 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 dar ácido 2-((3-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (180 mg, 0,56 mmol, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 321,1 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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

5



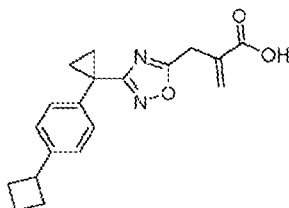
10

Se preparó 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 de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 323,0/325,0 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

15

Ejemplo 131: ácido 2-((3-(1-(4-ciclobutilfenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico

20



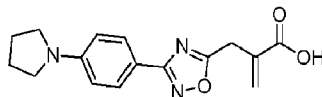
25

Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 1-(4-ciclobutilfenil)-*N*-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 159, 380 mg, 1,65 mmol). Rendimiento: 82 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 325,1 ($M+H$)⁺, 347,0 ($M+Na$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

30

Ejemplo 132: ácido 2-((3-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico

35

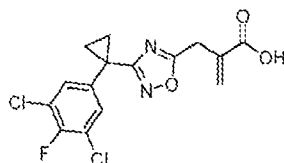


40

Se preparó 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 de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 300,0 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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

45



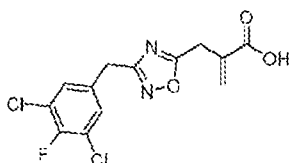
50

Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-*N*-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 162, 470 mg, 1,79 mmol). Rendimiento: 200 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 356,8/358,8 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

55

Ejemplo 134: ácido 2-((3-(3,5-dicloro-4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico

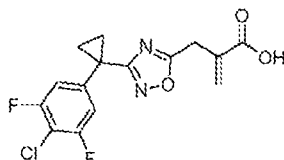
60



65

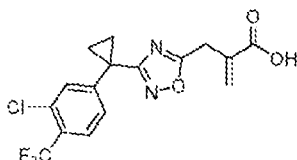
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-N-hidroxiacetimidamida (Intermedio 163, 465 mg, 1,96 mmol). Rendimiento: 194 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 330,9/332,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (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



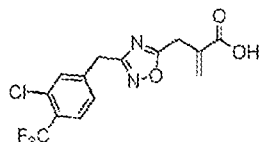
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 1-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 165, 320 mg, 1,30 mmol). Rendimiento: 114 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 340,9/342,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, 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



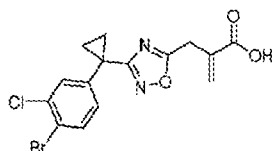
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 1-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 167, 550 mg, 2,0 mmol). Rendimiento: 82 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 372,9/374,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 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



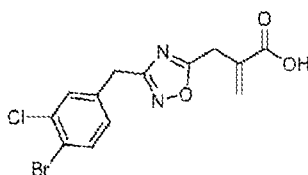
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-N-hidroxiacetimidamida (Intermedio 168, 450 mg, 1,78 mmol). Rendimiento: 178 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 346,9/348,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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



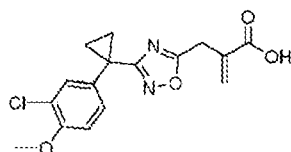
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 1-(4-bromo-3-clorofenil)-N-hidroxiciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 170, 500 mg, 1,93 mmol). Rendimiento: 204 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 382,8/384,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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



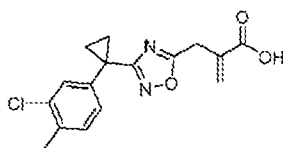
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 2-(4-bromo-3-clorofenil)-N-hidroxiacetimidamida (Intermedio 171, 350 mg, 1,34 mmol). Rendimiento: 78 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 357,0/358,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,83 (br, 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



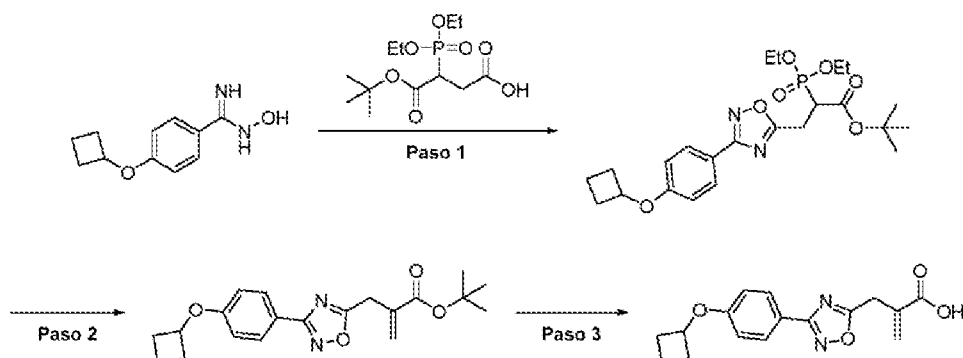
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-hidroxíciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 173, 370 mg, 1,54 mmol). Rendimiento: 90 mg. Aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 335,0/336,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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



Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-hidroxíciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 175, 550 mg, 2,45 mmol). Rendimiento: 271 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 319,0/321,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se preparó 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de una goma transparente e incolora. LCMS m/z 425,3 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

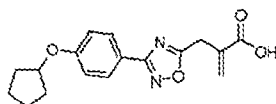
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,59 g, 1,5 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite transparente e incoloro. LCMS m/z 301,3 (M-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).

Paso 3

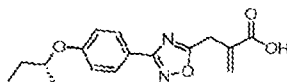
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,59 g, 1,5 mmol, 90 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(4-ciclobutoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,441 g, 1,4 mmol) en forma de un sólido de color 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



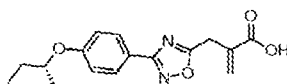
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 142, a partir de 4-ciclopentiloxi-N-hidroxibencimidamida (0,79 g, 2,5 mmol, 70 % de pureza). Rendimiento: 318 mg. Sólido de color marrón pálido. LCMS: m/z 315,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,95-7,79 (m, 2H), 7,12-6,97 (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



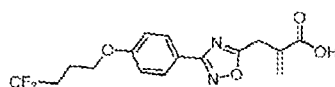
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 142, a partir de (R)-4-(sec-butoxi)-N-hidroxibencimidamida (0,63 g, 2,1 mmol, 70 % de pureza). Rendimiento: 320 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 303,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,12-6,99 (m, 2H), 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



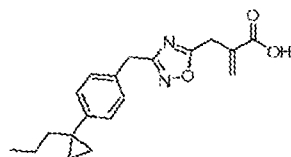
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 142, a partir de (S)-4-(sec-butoxi)-N-hidroxibencimidamida (0,79 g, 2,7 mmol, 70 % de pureza). Rendimiento: 402 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 303,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,12-6,99 (m, 2H), 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



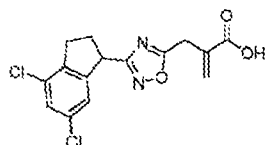
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 142, a partir de N-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)bencimidamida (0,83 g, 2,7 mmol, 85 % de pureza). Rendimiento: 364 mg. Sólido de color blanco. LCMS: m/z 357,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 7,96-7,81 (m, 2H), 7,15-7,02 (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



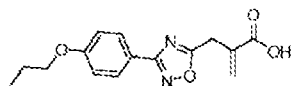
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 142, a partir de N-hidroxi-2-(4-(1-propilciclopropil)fenil)acetimidamida (0,424 g, 1,82 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19 x 50 mm, MeCN al 5-95 % en agua, ácido fórmico al 0,1 %), a continuación, se purificó adicionalmente mediante SFC quiral preparativa en una Waters Prep 15 con detección UV por DAD a 210-400 nm, 40 °C, 120 bar. La columna fue IG de 10 x 250 mm, 5 µm, caudal de 15 ml/min, MeOH al 30 % (amoníaco al 0,1 %), CO₂ al 70 %. Rendimiento: 159 mg. Aceite incoloro. LCMS: m/z 327,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



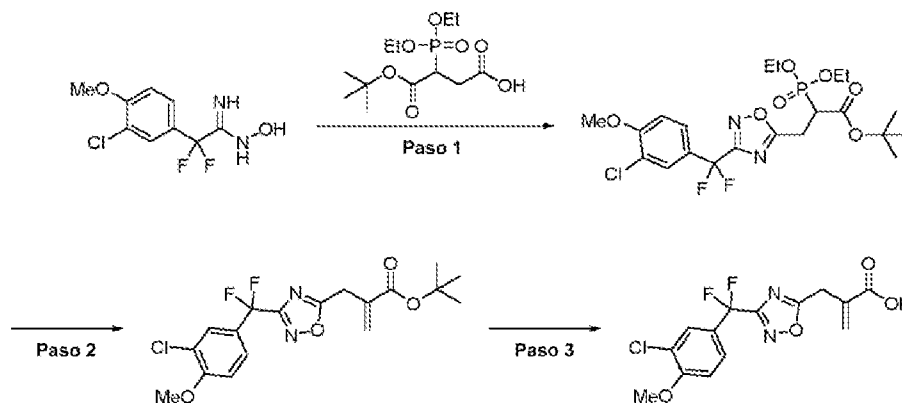
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 142, a partir de 4,6-dicloro-N-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboximidamida (0,185 g, 0,68 mmol, 90 % de pureza). Rendimiento: 61 mg. Sólido de color blanco. LCMS: m/z 337,1/339,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,83 (s, 1H), 7,55-7,40 (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



Se preparó mediante 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 de color blanco. LCMS: m/z 289,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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



Paso 1

Se añadió 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 temperatura ambiente durante 2 h, a continuación, se diluyó con HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (40 ml) y se añadió carbonato de cesio (4,7 g, 14 mmol). La reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se templó con HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-75 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 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) en forma de una goma de color 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).

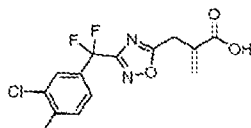
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-25 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de una goma transparente e incolora. ¹H 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).

Paso 3

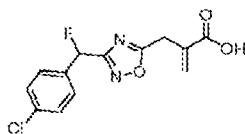
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,83 g, 1,8 mmol, 87 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-((3-cloro-4-metoxifenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (0,53 g, 1,5 mmol) en forma de una goma de color amarillo pálido. LCMS m/z 343,3 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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



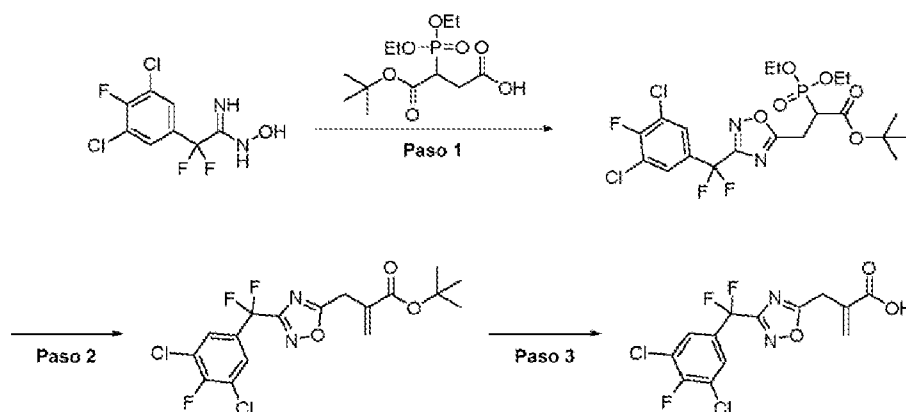
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 148, a partir de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (3,31 g, 12,0 mmol, 85 % de pureza). Rendimiento: 350 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 327,1 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 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



Se preparó mediante 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⁺). ¹H 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). ¹⁹F 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



Paso 1

Se añadió 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 temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se diluyó con agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac. (50 ml), HCl 1 M (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (25 ml) y se añadió carbonato de cesio (2,15 g, 6,59 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac. (50 ml), HCl 1 M (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color naranja. LCMS m/z 491,0/493,0 (M-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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -93,49 (d, J = 2,7 Hz), -112,02. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO) δ 19,94.

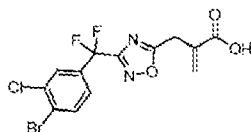
Paso 2

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite de color 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -93,91 (d, J = 2,8 Hz), -112,03.

Paso 3

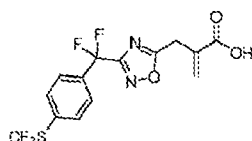
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 3, a partir de 2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilato de terc-butilo (1,052 g, 2,4 mmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-((3,5-dicloro-4-fluorofenil)difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (690 mg, 1,9 mmol) en forma de una goma espesa e incolora. LCMS m/z 365,1/367,1 (M-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



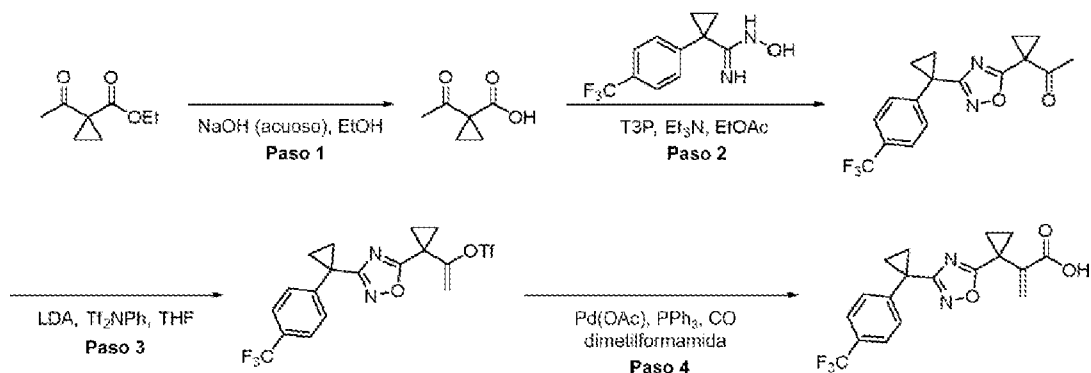
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 151, a partir de 2-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoro-N-hidroxiacetimidamida (1,50 g, 5,01 mmol). Rendimiento: 563 mg. Goma incolora. LCMS: m/z 391,0/393,0 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 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). ¹⁹F 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)acrilico



Se preparó mediante 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 gramos. Goma incolora. LCMS: m/z 379,2 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H 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). ¹⁹F 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)acrilico



Paso 1

Se añadió 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 temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró parcialmente y se extrajo con MTBE (3 x 25 ml). A continuación, se acidificó la capa acuosa con HCl concentrado hasta un pH ~2 y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar ácido 1-acetilciclopropano-1-carboxílico (3,62 g, 28 mmol, 87 %, 99 % de pureza) en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36-1,28 (m, 4H).

Paso 2

Se añadió gota a gota 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 hasta 80 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (50 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac. (2 x 25 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/hexano) para proporcionar 1-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)etan-1-ona (1,09 g, 2,6 mmol, 80 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo claro. 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).

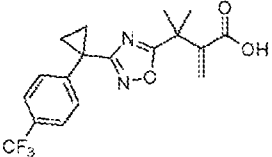
Paso 3

Se añadió gota a gota LDA (THF/heptano/etilbenceno 2 M, 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)etan-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 que se añadiera gota a gota una solución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,25 g, 3,51 mmol) en THF (2 ml). La reacción se calentó hasta -10 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió NH₄Cl 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 (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar trifluorometanosulfonato de 1-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)vinilo bruto (2,28 g) en forma de un sólido de color ámbar que se usó en el siguiente paso sin análisis/purificación.

Paso 4

Se añadieron trifetilfosfina (168 mg, 641 μ mol) y acetato de paladio (II) (72 mg, 320 μ mol) a una solución de trifluorometanosulfonato de 1-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)vinilo bruto (1,50 g) en dimetilformamida (7,5 ml). Se añadieron ácido fórmico (0,2 ml, 5,1 mmol) y trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de CO (3 bar) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en K_2CO_3 acuoso al 10 % (30 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 15 ml). A continuación se acidificó la capa acuosa con HCl concentrado hasta un pH $\sim$ 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-(1-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrilico (21 mg, 59 μ mol) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: m/z 365,4 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -60,95.

El siguiente compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo:

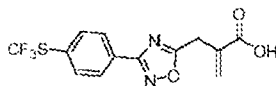
Ejemplo n.º	Material de partida utilizado / Ejemplo de estructura / Nombre	Datos de LCMS/ ¹ H NMR
172	2,2-dimetil-3-oxobutanoato de etilo/N-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboximidamida  ácido 3-metil-2-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico	LCMS m/z 367,3 ($M+H$) ⁺ (ES^+). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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)acrilico



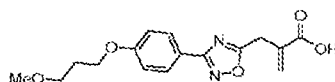
Se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (77 % en peso, 90 mg, 0,4 mmol) a una mezcla de ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (0,100 g, 260 μ mol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico (15 mg, 35 μ mol) en forma de un líquido incoloro. LCMS m/z 387,2 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H 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 protón intercambiable no observado].

Ejemplo 158: ácido 2-((3-(4-(trifluorometil)tio)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrilico



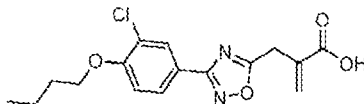
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 121, a partir de N-hidroxi-4-((trifluorometil)tio)benzimidamida (1,08 g, 4,1 mmol, 90 % de pureza). Rendimiento: 649 mg. Sólido de color blanco. LCMS: m/z 329,0 ($M-H$)⁻ (ES^-). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,16-8,09 (m, 2H), 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)acrilico



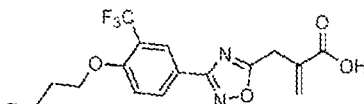
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 142, a partir de N-hidroxi-4-(3-metoxipropoxi)bencimidamida (2,41 g, 8,06 mmol, 75 % de pureza). Rendimiento: 681 mg. Sólido de color blanco. LCMS: m/z 319,3 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,84 (s, 1H), 7,99-7,80 (m, 2H), 7,16-6,97 (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



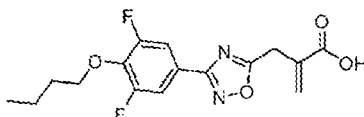
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 129 a partir de 4butoxi-3-cloro-N-hidroxibencimidamida (Intermedio 216, 360 mg, 1,49 mmol). Rendimiento: 103 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 337,0/339,0 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,87 (br, 1H), 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



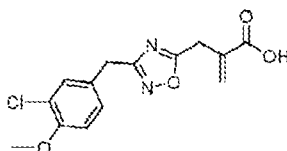
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 129, a partir de 4butoxi-N-hidroxi-3-(trifluorometil)bencimidamida (Intermedio 218, 409 mg, 1,48 mmol). Rendimiento: 200 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 371,0 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,89 (br, 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



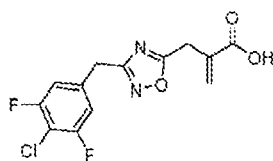
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 129, a partir de 4butoxi-3,5-difluoro-N-hidroxibencimidamida (Intermedio 220, 404 mg, 1,65 mmol). Rendimiento: 211 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 339,0 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,90 (br, 1H), 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



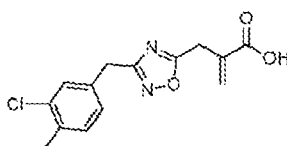
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-hidroxiacetimidamida (Intermedio 221, 400 mg, 1,86 mmol). Rendimiento: 73 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 309,1/311,1 ($M+H$)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12,83 (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



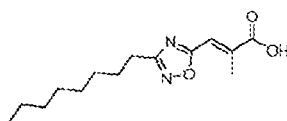
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 2-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-N-hidroxiacetimidamida (Intermedio 222, 470 mg, 2,10 mmol). Rendimiento: 71 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 314,9/316,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,84 (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



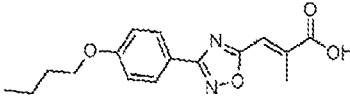
Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-hidroxiacetimidamida (Intermedio 223, 450 mg, 2,21 mmol). Rendimiento: 153 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 293,0/294,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (br, 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).

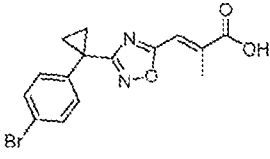
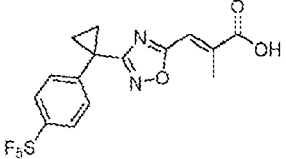
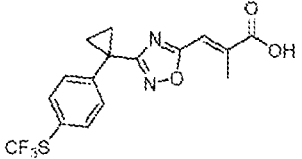
Ejemplo comparativo 166: ácido (E)-2-metil-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico



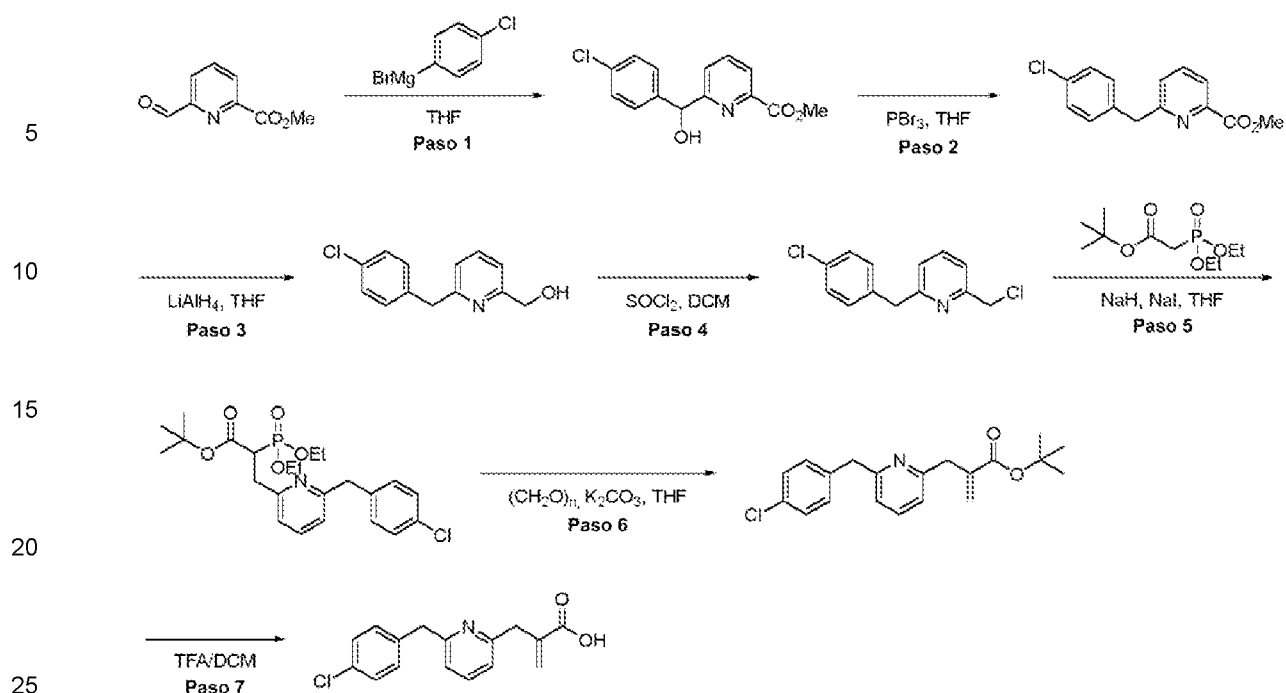
Se añadió dietilamina (40 µl, 400 µmol) a una solución de ácido 2-((3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (Ejemplo 1, 0,100 g, 375 µmol) en DMSO (1 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con DMSO (1 ml) y se acidificó con 2-3 gotas de ácido fórmico, a continuación se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna preparativa Waters X-Select CSH C18, 130 Å, 5 µm, 30 mm x 100 mm, caudal de 40 ml min⁻¹, eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en agua-MeCN durante 12,5 minutos, usando la detección UV en todas las longitudes de onda con PDA, así como un detector QDA y ELS. La bomba de dilución en 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, MeCN al 50 %; 0,5-10,5 min, se aumentó desde MeCN al 50 % a MeCN al 80 %; 10,5-10,6 min, se aumentó desde MeCN al 80 % a MeCN al 100 %; 10,6-12,5 min, se mantuvo MeCN al 100 %. Las fracciones limpias se evaporaron en un Genevac para proporcionar ácido (E)-2-metil-3-(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico (30 mg, 113 µmol) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/z 267,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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 comparativo n.º	Material de partida utilizado / Ejemplo de estructura / Nombre	Datos de LCMS/ ¹ H NMR
167	ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (Ejemplo 61) 	LCMS m/z 303,5 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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, 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)	LCMS m/z 347,3/349,3 (M+H) ⁺ (ES ⁺). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,38 (s, 1H), 7,58-7,52 (m,

Ejemplo comparativo n.º	Material de partida utilizado / Ejemplo de estructura / Nombre	Datos de LCMS/ ¹ H NMR
5	 Ácido (E)-3-(3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilacrílico	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)
15	169 ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico (Ejemplo 77)  ácido (E)-2-metil-3-(3-(1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico	LCMS m/z 395,1 (M-H) ⁺ (ES ⁻). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
30	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)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acrílico	LCMS m/z 369,2 (M-H) ⁺ (ES ⁻). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)

Ejemplo 171: sal de ácido trifluoroacético del ácido 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrílico



Paso 1

Se añadió gota a gota 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 temperatura ambiente y se agitó durante 60 h. La mezcla se templó con NH_4Cl sat. ac. (10 ml), a continuación se diluyó con agua (200 ml). Se separaron las fases 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 6-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)picolinato de metilo (6,34 g, 22 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 278,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Paso 2

Se añadió 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 temperatura ambiente durante 20 min, a continuación se calentó hasta 80°C y se agitó durante 3 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se templó con agua (20 ml), a continuación se basificó con Na_2CO_3 sólido. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 6-(4-clorobencil)picolinato de metilo (260 mg, 0,98 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 262,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Paso 3

Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (4 M en dietiléter, 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 añadió sulfato de sodio decahidrato en pequeñas porciones hasta que cesó la efervescencia. La mezcla se agitó y la suspensión resultante se filtró, lavando con EtOAc (50 ml). El filtrado se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar (6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metanol (1,128 g, 4,3 mmol, 90 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 234,2/236,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

Paso 4

Se añadió 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 temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se templó con agua (50 ml) y se basificó con K_2CO_3 sólido. Se separaron las fases 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 sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-(4-clorobencil)-6-(clorometil)piridina (0,880 g, 3,4 mmol) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 240,3/242,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 5

Se añadió gota a gota 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 minutos, a continuación se añadió una solución de 2-(4-clorobencil)-6-(clorometil)piridina (300 mg, 1,14 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió yoduro de sodio (171 mg, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h más. La mezcla se templó con NH₄Cl sat. ac. (20 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 (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(6-(4-clorobencil)piridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (366 mg, 0,47 mmol, 60 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z 468,3/470,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

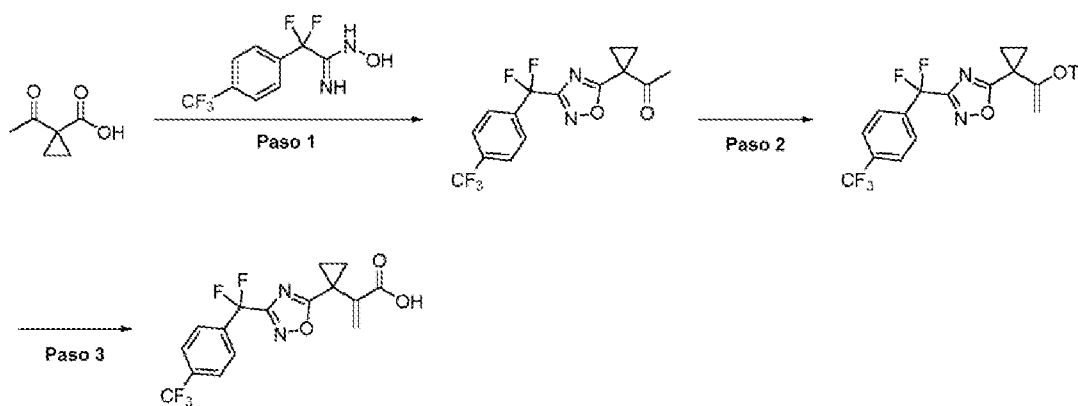
Paso 6

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (145 mg, 0,37 mmol, 88 % de pureza) en forma de 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).

Paso 7

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 proporcionar sal de ácido trifluoroacético del ácido 2-((6-(4-clorobencil)piridin-2-il)metil)acrilico (139 mg, 0,34 mmol) en forma de un aceite pegajoso de color marrón. 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)acrilico



Paso 1

Se añadió 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 temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, a continuación, se diluyó con agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat. ac. (50 ml), HCl 1 M (50 ml) y salmuera (50 ml), a continuación, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se recogió en THF (35 ml) y se añadió carbonato de cesio (3,08 g, 9,44 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (60 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 1-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)etan-1-ona (1,79 g, 5,1 mmol) en forma de un aceite de color naranja. ¹H 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.

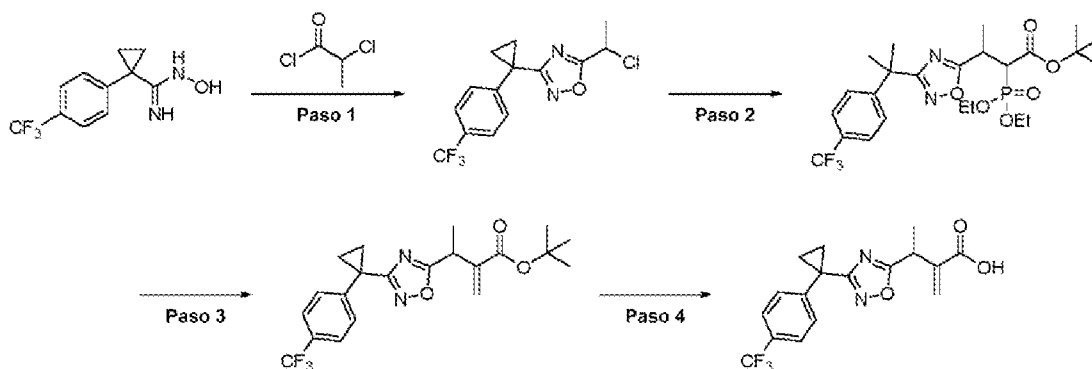
Paso 2

Se añadió gota a gota LDA (THF/heptano/etilbenceno 2 M, 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 que se añadiera en porciones N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,12 g, 3,13 mmol). La reacción se calentó hasta -10°C y se agitó durante 2 h. Se añadió 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 sobre gel de sílice (DCM al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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 forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 4

Se añadieron 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 añadieron ácido fórmico (23 μl , 610 μmol) y trietilamina (107 μl , 765 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de CO (2 bar) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se vertió en K_2CO_3 acuoso al 10 % (30 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 15 ml). A continuación, se acidificó la capa acuosa con HCl concentrado hasta un 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-(1-(3-(difluoro(4-(trifluorometil)fenil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropil)acrílico (36 mg, 95 μmol) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: m/z 373,1 (M-H) $^-$ (ES $^-$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico



Paso 1

Se añadió gota a gota 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 temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió 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 hasta 120°C durante 3 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 5-(1-cloroetil)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol (3,76 g, 12 mmol) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Paso 2

Se añadió 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 temperatura ambiente durante 1 h. Por separado, se añadió 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, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La solución resultante se añadió gota a gota a la mezcla inicial. A continuación, la mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (40 ml), a continuación, se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 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) en forma de un aceite incoloro. LCMS: m/z 533,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -60,99, -61,00. ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 19,62, 19,34.

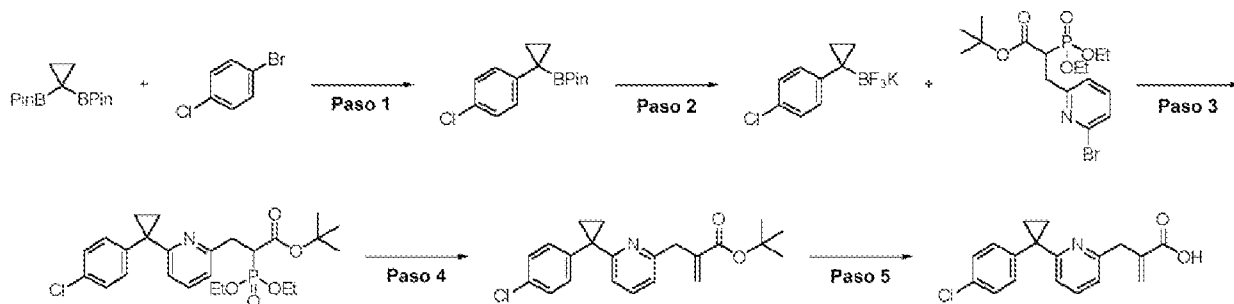
Paso 3

Se añadió 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, a continuación, 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 (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar 2-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoato de terc-butilo (579 mg, 1,4 mmol) en forma de un aceite incoloro. LCMS: m/z 353,4 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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).

Paso 4

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-50 %/isohexano) para proporcionar ácido 2-metilen-3-(3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanoico (331 mg, 0,93 mmol) en forma de una goma incolora. LCMS m/z 353,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -60,96.

Ejemplo 175: ácido 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrílico



Paso 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), Cs₂CO₃ (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 hasta 100 °C durante 24 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió salmuera (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MTBE al 0-5 %/isohexano) para proporcionar 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,469 g, 1,6 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H 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).

Paso 2

Una mezcla de 2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,495 g, 1,78 mmol) e hidrógeno fluoruro de potasio (833 mg, 10,7 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró con MTBE al 50 %/isohexano (20 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, enjuagando con MTBE al 50 %/isohexano (2 x 20 ml). El sólido se disolvió en acetonitrilo caliente (30 ml) y se filtró, lavando con MeCN (2 x 20 ml). El filtrado se concentró para proporcionar (1-

(4-clorofenil)ciclopropil)trifluoroborato de potasio (0,355 g, 1,1 mmol), 80 % de pureza) en forma de un sólido de color rosa pálido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

5 Paso 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 hasta 95 °C durante 24 h, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 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 sobre gel de sílice (MTBE al 0-100 %/isohexano) para proporcionar 3-(6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,090 g, 0,13 mmol, 70 % de pureza) en forma de una goma de color marrón pálido. LCMS m/z 494,1/496,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

20 Paso 4

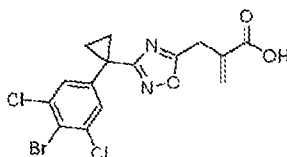
Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 2, Método B, a partir de 3-(6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)-2-(dietoxifosforil)propanoato de terc-butilo (0,090 g, 0,13 mmol, 70 % de pureza). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa C18 (5-90 % [ácido fórmico al 0,1 % en MeCN]/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrilato de terc-butilo (0,039 g, 84 μmol , 80 % de pureza) en forma de una goma de color marrón pálido. LCMS m/z 370,4/372,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

30 Paso 5

Se preparó según el Procedimiento general A, Paso 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 columna ultrarrápida de fase inversa C18 (MeCN al 5-75 %/[ácido fórmico al 0,1 % en agua]) para proporcionar ácido 2-((6-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)piridin-2-il)metil)acrílico (0,021 g, 57 μmol , 88 % de pureza) en forma de un sólido de color marrón. LCMS m/z 314,2/316,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

40 Ejemplo 176: ácido 2-((3-(1-(4-bromo-3,5-diclorofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico

45



50 Se preparó mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 128, a partir de 1-(4-bromo-3,5-diclorofenil)-N-hidroxyciclopropano-1-carboximidamida (Intermedio 225, 800 mg, 2,48 mmol). Rendimiento: 57 mg. Sólido de color blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) m/z 416,8/418,8/420,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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: THP-1 AlphaLISA IL-1 β

55

Medición de los efectos inhibidores de THP-1 sobre la producción de citocinas IL-1 β

Los perfiles de inhibición de citocinas de los compuestos de fórmula (I) se determinaron en un ensayo de células THP-1 diferenciadas. Todos los ensayos se realizaron en el medio de crecimiento RPMI-1640 (Gibco), suplementado con suero bovino fetal (FBS; Gibco) al 10 %, penicilina-estreptomicina al 1 % y piruvato de sodio al 1 %, a menos que se especifique lo contrario. El ensayo de inhibición de citocinas IL-1 β se realizó en un fondo de células 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 soluciones madre de DMSO 10 mM.

65 Procedimiento del ensayo

Las células THP-1 se expandieron como una suspensión hasta un 80 % de confluencia en un medio de crecimiento apropiado. Las células se recogieron, se suspendieron y se trataron con una concentración apropiada de 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) durante un período de 72 horas (37 °C/CO₂ al 5 %).

Después de 72 horas de incubación de células THP-1, el medio celular se eliminó y se reemplazó con un medio de crecimiento nuevo que contenía FBS al 1 %. Se prepararon concentraciones de trabajo de los compuestos por separado en un medio de crecimiento tratado con FBS al 10 % y se preincubaron con las células durante 30 minutos (37 °C/CO₂ al 5 %). Después de la preincubación del compuesto durante 30 minutos, las THP-1 se trataron con una concentración adecuada de LPS y las células se incubaron posteriormente durante un período de 24 horas (37 °C/CO₂ al 5 %). A continuación, se dispuso una concentración final apropiada de nigericina en las placas de THP-1 y se incubó durante 1 hora (37 °C/CO₂ al 5 %) antes de que los sobrenadantes de THP-1 se cosecharan y se recogieran en placas de soporte de 96 pocillos de polipropileno separadas.

Se prepararon y procesaron reactivos de un kit comercial de IL-1 β e IL-6 (Perkin Elmer) según las instrucciones del fabricante. Posteriormente, se midió la detección de la señal de fluorescencia en un lector de microplacas (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

El porcentaje de inhibición se calculó por citocina normalizando los datos de la muestra con los controles alto y bajo utilizados dentro de cada placa (+/- LPS, respectivamente). A continuación, se representó gráficamente el porcentaje de inhibición frente a la concentración del compuesto y se determinó la concentración inhibidora del 50 % (IC₅₀) a partir de la curva de concentración-respuesta resultante.

Se analizaron los compuestos de fórmula (I) y los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación. Se incluyeron itaconato de 4-octilo y ácido 2-(2-clorobencil)acrílico (Cocco y col., 2017) como compuestos comparadores.

Tabla 2 - Valores de IC₅₀ de IL-1 β e IL-6 por células THP-1 (μ M)

Compuesto A	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
Itaconato de 4-octilo	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
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
Itaconato de 4-octilo	37,8	19,1
Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT [§]
Ejemplo 14	>100	NT
Ejemplo 15	23,8	NT
Ejemplo 16	45,6	NT
Ejemplo 17	19,3	5,3

	Compuesto A	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
	Ejemplo 18	15,3	NT
5	Ejemplo 19	77	3,3
	Ejemplo 20	14,7	2,7
	Ejemplo 21	>100	NT
10	Ejemplo 22	10,9	NT
		8,7*	43,5*
	Ejemplo 23	4,6	NT
15	Ejemplo 24	>100	NT
	Ejemplo 25	64,1	NT
	Ejemplo 26	36,3	22,6
20	Ejemplo 27	29,6	NT
	Ejemplo 28	7,7	NT
	Ejemplo 29	22,8	NT
25	Ejemplo 30	53,3	>100
	Ejemplo 31	>100	NT
	Ejemplo 32	>100	>100
30	Ejemplo 33	83,5	NT
	Ejemplo 34	9,5	NT
	Ejemplo 35	>100	34,6
35	Ejemplo 36	37,5	NT
	Ejemplo 37	14,6	NT
	Ejemplo 38	7,8	NT
40	Ejemplo 39	8,5	NT
	Ejemplo 40	27,0	18,1
	Ejemplo 41	45,4	22,5
45	Ejemplo 42	27,0	NT
	Ejemplo 43	36,9	23,1
	Ejemplo 44	>100	29,9
50	Itaconato de 4-octilo	37,8	19,1
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT ^s
	Ejemplo 45	38,8	NT
55	Ejemplo 46	41,9	NT
	Ejemplo 47	>100	NT
	Ejemplo 48	40,2	38,5
60	Ejemplo 49	12,4	NT
	Ejemplo 50	4,5	20,3
	Ejemplo 51	53,4	5,3
65	Ejemplo 52	19,4	25,5

	Compuesto A	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
	Ejemplo 53	1,8	2,6
5	Ejemplo 54	>100	19,1
	Ejemplo 55	14,9	4,2
	Ejemplo 56	3,4	3,3
10	Ejemplo 57	>100	24,1
	Ejemplo 58	36,9	16,0
	Ejemplo 59	6,9	7,2
15	Ejemplo 60	11,2	6,0
	Ejemplo 61	13,9	3,1
	Ejemplo 62	17,9	21,5
20	Ejemplo 63	>100	NT
	Ejemplo 64	>100	NT
	Ejemplo 65	>100	NT
25	Ejemplo 66	>100	NT
	Ejemplo 67	69,4	4,1
	Ejemplo 68	19,5	5,7
30	Ejemplo 69	48,6	10,1
	Ejemplo 70	25,3	9,4
	Ejemplo 71	54,9	8,3
35	Ejemplo 72	7,0	4,4
	Ejemplo 73	>100	10,4
	Ejemplo 74	6,4	9,0
40	Ejemplo 75	13,7	3,1
	Ejemplo 76	28,2	5,1
	Itaconato de 4-octilo	37,8	19,1
45	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT ^s
	Ejemplo 77	7,6	14,6
	Ejemplo 78	24,3	>100
50	Ejemplo 79	6,7	2,2
	Ejemplo 80	37,2	9,6
	Ejemplo 81	22	12,8
55	Ejemplo 82	14,5	20,7
	Ejemplo 83	3,1	3,4
	Ejemplo 84	39,0	23,1
60	Ejemplo 85	13,6	18,5
	Ejemplo 86	8,4	9,4
	Ejemplo 87	>100	31,7
65	Ejemplo 88	3,1	2,8

	Compuesto A	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
	Ejemplo 89	12,2	33,4
5	Ejemplo 90	3,4	15,7
	Ejemplo 91	3,8	2,4
	Ejemplo 92	6,7	19,9
10	Ejemplo 93	16,1	8,7
	Ejemplo 94	20,5	NT
	Ejemplo 95	>31,6	NT
15	Ejemplo 96	>31,6	NT
	Ejemplo 97	22,1	NT
	Ejemplo 98	37,2	NT
20	Ejemplo 99	52,3	NT
	Ejemplo 100	25,8	NT
	Ejemplo 101	52,4	4,6
25	Ejemplo 102	7,4	5,2
	Ejemplo 103	14,4	19,7
	Ejemplo 104	11,6	2,1
30	Ejemplo 105	4,2	2,0
	Ejemplo 106	67,8	39,3
	Ejemplo 107	9,5	8,4
35	Ejemplo 108	18,4	8,3
	Itaconato de 4-octilo	37,8	19,1
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT ^s
40	Ejemplo 109	>31,6	10,6
	Ejemplo 110	>31,6	9,8
	Ejemplo 111	31,4	NT
45	Ejemplo 112	14,2	4,4
	Ejemplo 113	20,1	NT
	Ejemplo 114	55,2	NT
50	Ejemplo 115	7,9	NT
	Ejemplo 116	27,9	NT
	Ejemplo 117	3,4	NT
55	Ejemplo 118	59,6	NT
	Ejemplo 119	59,6	NT
	Ejemplo 120	3,6	NT
60	Ejemplo 121	61,8	NT
	Ejemplo 122	75,5	NT
	Ejemplo 123	>100	NT
65	Ejemplo 124	16,6	NT

	Compuesto A	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
	Ejemplo 125	>100	NT
5	Ejemplo 126	32,1	NT
	Ejemplo 127	14,6	NT
	Ejemplo 128	26,3	NT
10	Ejemplo 129	20,6	NT
	Ejemplo 130	>100	NT
	Ejemplo 131	7,9	NT
15	Ejemplo 132	29,9	NT
	Ejemplo 133	1,6	NT
	Ejemplo 134	15,8	NT
20	Ejemplo 135	13,2	17,9
	Ejemplo 136	2,9	3,9
	Ejemplo 137	60,5	NT
25	Ejemplo 138	3,0	NT
	Ejemplo 139	41,1	NT
	Ejemplo 140	29,5	>100
30	Itaconato de 4-octilo	37,8	19,1
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT ^s
	Ejemplo 141	>56,2	32,4
35	Ejemplo 142	>100	NT
	Ejemplo 143	22,1	NT
	Ejemplo 144	>100	NT
40	Ejemplo 145	35,6	NT
	Ejemplo 146	>31,6	NT
	Ejemplo 147	29,9	NT
45	Ejemplo 148	42,6	NT
	Ejemplo 149	50,0	NT
	Ejemplo 150	52,7	NT
50	Ejemplo 151	22,7	NT
	Ejemplo 152	36,4	NT
	Ejemplo 153	17,3	NT
55	Ejemplo 154	9,5	NT
	Ejemplo 155	9,1	13,1
	Ejemplo 156	5,3	55,9
60	Ejemplo 157	>100	NT
	Ejemplo 158	>31,6	NT
	Ejemplo 159	>100	NT
65	Ejemplo 160	>10	NT

Compuesto A	IL-1 β (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
Ejemplo 161	>10	NT
Ejemplo 162	>46,4	6,4
Ejemplo 163	>100	NT
Ejemplo 164	>100	NT
Ejemplo 165	>100	NT
Ejemplo comparativo 166	>31,6	31,5
Ejemplo comparativo 167	>100	NT
Ejemplo comparativo 168	33,6	51,2
Ejemplo comparativo 169	>31,6	20,2
Ejemplo comparativo 170	>31,6	21,0
Ejemplo 171	>100	>100
Ejemplo 172	5,1	67,5
Itaconato de 4-octilo	37,8	19,1
Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	NT [§]
Ejemplo 173	7,6	>100
Ejemplo 174	4,2	>100
Ejemplo 175	62,2	40,6
Ejemplo 176	3,2	7,6
NT [§] = no analizado; *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 de IC₅₀ para la inhibición de la liberación de IL-1 β en este ensayo. Ciertos ejemplos presentan propiedades reductoras de IL-1 β mejoradas o similares (valores IC₅₀) en comparación con el itaconato de 4-octilo. Ciertos ejemplos presentan propiedades reductoras de IL-1 β mejoradas o similares (valores IC₅₀) 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 eficaces cuando se analizaron en el ensayo de IL-1 β . Ciertos compuestos analizados en el ensayo de IL-6 mostraron propiedades reductoras de IL-6 mejoradas, en términos de valores de IC₅₀, en comparación con el itaconato de 4-octilo.

Los compuestos de fórmula (I) en donde el doble enlace carbono-carbono es *exo* son generalmente más potentes en este ensayo que los compuestos equivalentes de fórmula (I) en donde el doble enlace carbono-carbono es *endo*, ver la Tabla 3.

Tabla 3: Comparación directa de compuestos de doble enlace carbono-carbono *exo* frente a *endo* de fórmula (I)

Compuesto (<i>exo</i>)	IL-1 β (IC ₅₀)	Compuesto (<i>endo</i>)	IL-1 β (IC ₅₀)
Ejemplo 1	4,9	Ejemplo comparativo 166	>31,6
	4,7*		
Ejemplo 50	4,5	Ejemplo comparativo 168	33,6
Ejemplo 61	13,9	Ejemplo comparativo 167	>100
Ejemplo 77	7,6	Ejemplo comparativo 169	>31,6
Ejemplo 86	8,4	Ejemplo comparativo 170	>31,6
*Datos de experimentos repetidos			

Ejemplo biológico 2: ensayo de activación del NRF2 +/- GSH

Medición de los efectos de activación del compuesto sobre el factor NRF2 de transcripción antiinflamatorio en el kit de translocación del NRF2 PathHunter DiscoverX

La potencia y eficacia de los compuestos de fórmula (I) contra el objetivo de interés para activar el NRF2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2) se determinaron usando el kit de translocación del NRF2 PathHunter (DiscoverX). El ensayo de translocación del NRF2 se realizó utilizando una línea celular recombinante diseñada, utilizando la complementación de fragmentos enzimáticos para determinar la activación del complejo proteico Keap1-NRF2 y la posterior translocación del NRF2 al núcleo. La actividad enzimática se cuantificó utilizando un sustrato quimioluminiscente consumido después de la formación de una enzima funcional tras la translocación del NRF2 marcado con PK al núcleo.

El ensayo se realizó en ambas condiciones +/- GSH (glutación) para determinar la sensibilidad de las capacidades de activación del NRF2 de los compuestos a la atenuación por el 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 del cultivo en placas, las células U2OS se incubaron durante 24 horas (37 °C/CO₂ al 5 %) en el medio celular proporcionado por un kit comercial.

Después de 24 horas de incubación con U2OS, las células se trataron directamente con una concentración final adecuada del compuesto, para condiciones -GSH o, para condiciones +GSH, se preparó una placa intermedia que contenía 6x las concentraciones de trabajo de las reservas del compuesto en una solución de GSH con concentración de trabajo de 6 mM (solubilizada en PBS estéril). Después de una incubación previa con compuesto-GSH de 30 minutos (37 °C/CO₂ al 5 %) para el tratamiento con +GSH, se incubaron células U2OS en placas con una concentración final apropiada de compuesto y GSH.

Después del tratamiento con el compuesto (+/-GSH), las placas con U2OS se incubaron durante 6 horas más (37 °C/CO₂ al 5 %) antes de que se preparara el reactivo de detección del kit comercial PathHunter NRF2 y se añadiera a las placas de prueba según las instrucciones del fabricante. Posteriormente, se midió la detección de la señal de luminiscencia en un lector de microplacas (PHERAstar®, BMG Labtech).

El porcentaje de activación se calculó normalizando los datos de la muestra con los controles alto y bajo utilizados dentro de cada placa (+/- DMF). A continuación, se representó el porcentaje de activación/respuesta frente a la concentración del compuesto y se determinó la concentración de activación del 50 % (EC₅₀) a partir de la curva de concentración-respuesta representada.

Se analizaron varios compuestos de fórmula (I) y los resultados se muestran en la Tabla 4 siguiente. Se incluyó itaconato de 4-octilo como compuesto comparador. El DMF se muestra como controles alto y bajo, como se mencionó anteriormente.

Tabla 4 - Activación del NRF2

Compuesto A	-GSH		+GSH	
	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)
Fumarato de dimetilo	6,1	100	>100	20
Itaconato de 4-octilo	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

		-GSH		+GSH	
	Compuesto A	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)
5	Ejemplo 8	20,9	175	28,1	167
	Ejemplo 9	42,7	51	69,9	44
	Ejemplo 10	36,8	67	45,2	53
10	Ejemplo 11	11,4	185	13,1	149
	Ejemplo 12	53,1	85	61,9	73
	Ejemplo 13	43,1	54	48,6	51
15	Ejemplo 14	21,8	78	52,2	46
	Ejemplo 15	57,1	41	>100	33
	Ejemplo 16	19,4	180	23,6	149
20	Ejemplo 17	5,1	179	8,7	140
	Ejemplo 18	3,5	207	3,8	159
	Ejemplo 19	2,5	206	7,4	140
25	Ejemplo 20	2,9	206	3,0	146
	Ejemplo 21	31,7	125	44,0	81
	Ejemplo 22	48,7	69	60,2	62
30	Ejemplo 23	1,6	209	2,2	162
	Fumarato de dimetilo	6,1	100	>100	20
	Itaconato de 4-octilo	22,1	165	28,9	148
35	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2	>100	9
	Ejemplo 24	42,4	57	>100	17
	Ejemplo 25	>100	32	>100	31
40	Ejemplo 26	27,3	205	35,6	137
	Ejemplo 28	3,0	264	4,0	201
	Ejemplo 29	7,6	179	11,2	183
45	Ejemplo 30	>100	36	>100	12
	Ejemplo 31	35,0	178	40,9	127
	Ejemplo 32	50,1	46	>100	35
50	Ejemplo 33	18,3	150	23,3	160
	Ejemplo 34	3,7	222	4,7	167
	Ejemplo 35	43,6	91	48,9	55
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
60	Ejemplo 40	25,3	168	27,5	81
	Ejemplo 41	31,7	135	39,7	103
	Ejemplo 42	>100	63	>100	8
65	Ejemplo 43	30,4	166	27,4	81

	Compuesto A	-GSH		+GSH	
		EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)
5	Ejemplo 44	28,7	65	>100	23
	Ejemplo 45	>100	55	>100	9
	Ejemplo 46	31,1	106	36,2	51
10	Ejemplo 47	41,4	131	47,1	86
	Ejemplo 48	31,0	120	50,3	61
	Ejemplo 49	49,2	109	57,5	56
15	Ejemplo 50	35,9	150	39,2	88
	Ejemplo 51	4,6	269	6,7	181
	Ejemplo 52	15,2	78	>100	40
20	Ejemplo 53	1,8	178	1,8	71
	Ejemplo 54	44,6	115	42,4	50
	Ejemplo 55	13,3	276	17,8	163
25	Fumarato de dimetilo	6,1	100	>100	20
	Itaconato de 4-octilo	22,1	165	28,9	148
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2	>100	9
30	Ejemplo 56	2,8	175	3,1	110
	Ejemplo 57	41,1	102	49,9	56
	Ejemplo 58	26,4	149	30,6	105
35	Ejemplo 59	3,9	213	5,4	136
	Ejemplo 60	8,4	195	9,0	110
	Ejemplo 61	3,2	198	4,9	124
40	Ejemplo 62	20,0	229	27,4	149
	Ejemplo 63	25,8	114	58,0	49
	Ejemplo 64	>100	86	>100	17
45	Ejemplo 65	>100	50	>100	17
	Ejemplo 66	>100	23	>100	14
	Ejemplo 70	13,4	188	15,6	147
50	Ejemplo 71	28,8	178	37,1	146
	Ejemplo 72	14,6	189	19,5	151
	Ejemplo 74	24,4	174	44,4	65
55	Ejemplo 75	4,8	263	7,1	188
	Ejemplo 77	48,1	210	52,7	69
	Ejemplo 79	1,8	271	2,1	181
60	Ejemplo 83	3,0	185	3,8	161
	Ejemplo 85	21,6	282	34,7	208
	Ejemplo 86	18,0	320	35,0	221
65	Ejemplo 87	41,4	95	48,6	70

ES 2 987 014 T3

		-GSH			+GSH	
	Compuesto A	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)		EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)
5	Ejemplo 88	2,8	237		3,0	205
	Ejemplo 89	30,7	99		42,2	63
	Ejemplo 90	45,3	172		44,0	130
10	Ejemplo 91	3,2	231		3,4	190
	Ejemplo 93	12,6	224		14,3	190
	Ejemplo 94	7,9	208		13,8	183
15	Ejemplo 95	2,8	217		3,9	183
	Ejemplo 96	11,7	170		12,4	115
	Fumarato de dimetilo	6,1	100		>100	20
20	Itaconato de 4-octilo	22,1	165		28,9	148
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2		>100	9
	Ejemplo 102	7,2	342		9,5	230
25	Ejemplo 103	40,5	306		42,7	190
	Ejemplo 104	7,5	293		8,2	216
	Ejemplo 105	5,3	257		5,3	166
30	Ejemplo 106	18,6	143		24,6	101
	Ejemplo 108	19,7	299		29,0	213
	Ejemplo 110	38,9	153		48,8	132
35	Ejemplo 112	7,3	284		10,7	283
	Ejemplo 123	6,6	111		62,4	42
	Ejemplo 125	>100	37		>100	26
40	Ejemplo 130	36,5	177		37,4	129
	Ejemplo 133	3,5	234		4,2	281
	Ejemplo 141	16,7	177		20,1	100
45	Ejemplo 142	23,3	189		26,9	168
	Ejemplo 143	12,0	243		14,5	195
	Ejemplo 144	28,4	167		31,1	139
50	Ejemplo 145	28,4	170		31,4	135
	Ejemplo 146	13,1	177		14,6	125
	Ejemplo 155	11,2	201		13,7	123
55	Ejemplo 156	>100	0		-3	-16,4
	Ejemplo 157	>100	41		>100	-5
	Ejemplo 158	2,6	189		2,9	196
60	Ejemplo 159	34,4	87		39,9	85
	Ejemplo 160	5,0	216		4,1	238
	Ejemplo 161	25,1	258		7,2	114
65	Ejemplo 162	1,1	232		1,3	269

Compuesto A	-GSH		+GSH	
	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)
Ejemplo 163	61,4	61	>100	-10
Ejemplo 164	42,7	62	63,4	5,5
Ejemplo 165	>100	25	>100	16
Ejemplo comparativo 166	28,8	189	32,2	127
Fumarato de dimetilo	6,1	100	>100	20
Itaconato de 4-octilo	22,1	165	28,9	148
Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	>100	2	>100	9
Ejemplo comparativo 167	>100	100	>100	15
Ejemplo comparativo 168	1,4	69	>100	16
Ejemplo comparativo 169	>100	43	>100	15,4
Ejemplo comparativo 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 analizado				

Estos resultados revelan que se espera que los compuestos de la presente invención (incluidos ciertos Ejemplos que no resultaron eficaces cuando se analizaron en el ensayo de IL-1β en el Ejemplo biológico 1) tengan actividad antiinflamatoria como lo muestran sus valores de EC₅₀ y/o E_{máx.} para la activación del NRF2 en este ensayo. Todos los compuestos mostrados en la Tabla 4 presentan valores de EC₅₀ 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 mostrados en la Tabla 4 presentan valores de EC₅₀ 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 presentaron potencias más altas o similares (valores de EC₅₀ más bajos y valores de E_{máx.} más altos 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 fórmula (I) en donde el doble enlace carbono-carbono es *exo* son generalmente más potentes en este ensayo que los compuestos equivalentes de fórmula (I) en donde el doble enlace carbono-carbono es *endo*, ver 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 fórmula (I)

Compuesto (<i>exo</i>)	-GSH		Compuesto (<i>endo</i>)	-GSH	
	EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)		EC ₅₀ (μM)	E _{máx.} (%)
Ejemplo 1	4,5	243	Ejemplo comparativo 166	28,8	189
Ejemplo 50	35,9	150	Ejemplo comparativo 168	1,4	69
Ejemplo 61	3,2	198	Ejemplo comparativo 167	>100	100
Ejemplo 77	48,1	210	Ejemplo comparativo 169	>100	43
Ejemplo 86	18,0	320	Ejemplo comparativo 170	38,7	177

Ejemplo biológico 3: ensayo de estabilidad en hepatocitos

Se utilizaron hepatocitos criopreservados descongelados (viabilidad >70 %) para determinar la estabilidad metabólica de un compuesto mediante el cálculo del aclaramiento intrínseco (Cl_{int} ; una medida de la eliminación de un compuesto del hígado en ausencia de flujo sanguíneo y unión celular). Los datos de aclaramiento son particularmente importantes para el trabajo *in vitro*, ya que pueden usarse en combinación con datos *in vivo* para predecir la vida media y la biodisponibilidad oral de un fármaco.

El ensayo de estabilidad metabólica en hepatocitos implica una reacción dependiente del tiempo que utiliza controles tanto positivos como negativos. Las células se preincubaron a 37 °C, a continuación, se enriquecieron con el compuesto experimental (y control positivo); Se tomaron muestras a intervalos de tiempo predeterminados y se analizaron para monitorizar el cambio en la concentración del compuesto farmacológico inicial durante 60 minutos. Una reacción de incubación con tampón (ausencia de hepatocitos) actuó como control negativo y dos soluciones mixtas, que contenían compuestos con valores de aclaramiento altos y bajos conocidos (verapamilo/7-hidroxycumarina y propranolol/diltiazem), actuaron como controles positivos.

1. El ensayo se realizó con una concentración celular de $0,5 \times 10^6$ células/ml en tampón de Leibovitz.
2. Todos los compuestos y controles se procesaron por duplicado.
3. La concentración del compuesto fue de 10 μ M.
4. Todos los compuestos y controles se incubaron con células y tampón para mostrar que el recambio se debía al metabolismo hepático.
5. Se añadieron 326,7 μ l de células o tampón a todos los pocillos de la placa de incubación.
6. Antes del ensayo, las placas de incubación con solo células y tampón se preincubaron durante 10 minutos a 37 °C.
7. El ensayo se inició con la adición de los compuestos: 3,3 μ l de 1 mM en DMSO al 10 %-tampón al 90 %; La concentración final de DMSO fue del 0,1 %.
8. Las muestras se tomaron en puntos de tiempo regulares (0, 5, 10, 20, 40, 60 min) hasta los 60 min.
9. El volumen de la muestra fue de 40 μ l y se añadió a 160 μ l de disolvente de precipitación (acetonitrilo con estándar interno) y se almacenó en hielo.
10. Al final del ensayo, las placas de precipitación se centrifugaron a 3500 rpm durante 20 minutos a 4 °C.
11. Se retiraron 80 μ l de sobrenadante clarificado y se mezclaron con 80 μ l de agua desionizada antes de que se analizaran mediante LC-MS/MS.

Los datos brutos de LC-MS/MS se exportaron y analizaron en Microsoft Excel para determinar el aclaramiento intrínseco. El porcentaje restante de un compuesto se monitorizó utilizando el área del pico de la concentración inicial como 100 %. Los valores de aclaramiento intrínseco y vida media se calcularon utilizando un gráfico del logaritmo natural del porcentaje restante frente al tiempo de reacción en minutos. Los valores de vida media (min) y aclaramiento intrínseco (Cl_{int} en μ L $\text{min}^{-1} 10^{-6}$ células) se calcularon utilizando el gradiente del gráfico (la constante de velocidad de eliminación, k) y las Ecuaciones 1 y 2.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k} \quad \text{\{Ecuación 1\}}$$

$$Cl_{int} = \left(\frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}}} \right) \times \left(\frac{350}{0.175} \right) \quad \text{\{Ecuación 2\}}$$

Se analizaron varios compuestos de fórmula (I) y los resultados se muestran en la Tabla 6 siguiente. Se incluyeron itaconato de 4-octilo y ácido 2-(2-clorobencil)acrílico (Cocco y col., 2017) como compuestos comparadores.

Tabla 6 - Estabilidad en hepatocitos

Compuesto A	Especies	Cl_{int} (μ l $\text{min}^{-1} 10^{-6}$ células)	$T_{\frac{1}{2}}$ (mín.)
Itaconato de 4-octilo	Ratón	351	4

	Compuesto A	Especies	Cl _{int} (μl min ⁻¹ 10 ⁻⁶ células)	T _{1/2} (mín.)
		Humano	401	4
5	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
		Humano	21	59
10	Ejemplo 1	Ratón	118	12
		Humano	115	12
		Ratón ^b	94	13
		Humano ^c	113	13
15	Ejemplo 2	Ratón	74	19
		Humano	95	15
20	Ejemplo 3	Ratón	117	12
		Humano ^a	110	15
	Ejemplo 4	Ratón ^a	13	93
		Humano	3	>460
25	Ejemplo 5	Ratón	48	40
	Itaconato de 4-octilo	Ratón	351	4
		Humano	401	4
30	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
		Humano	21	59
		Humano	8	174
35	Ejemplo 6	Ratón	185	9
		Humano	38	31
40	Ejemplo 7	Ratón	28	49
		Humano	6	>320
	Ejemplo 8	Ratón	143	10
		Humano	28	51
45	Ejemplo 9	Ratón	41	25
		Humano	7	181
50	Ejemplo 10	Ratón	125	8
		Humano	27	47
	Ejemplo 11	Ratón	56	18
		Humano	30	42
55	Ejemplo 12	Ratón	15	90
		Humano	16	90
60	Ejemplo 14	Ratón	18	72
		Humano	6	240
	Ejemplo 15	Ratón ^a	31	35
		Humano ^a	7,5	167
65	Ejemplo 16	Ratón	29	45

	Compuesto A	Especies	Cl _{int} (μl min ⁻¹ 10 ⁻⁶ células)	T _{1/2} (min.)
		Humano	4	>362
5	Ejemplo 17	Ratón	105	12
		Humano	42	34
	Ejemplo 18	Ratón	>460	3
10		Humano	159	11
	Ejemplo 19	Ratón	>460	3
		Humano	63	20
15	Ejemplo 20	Ratón	427	4
		Humano	70	24
	Ejemplo 21	Ratón	62	28
20	Itaconato de 4-octilo	Ratón	351	4
		Humano	401	4
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
25		Humano	21	59
		Humano	21	83
	Ejemplo 22	Ratón	42	41
30		Humano	20	84
	Ejemplo 23	Ratón	>460	3
		Humano	321	5
35	Ejemplo 25	Ratón	17	90
		Humano	12	104
	Ejemplo 27	Ratón	281	5
40		Humano	156	8
	Ejemplo 28	Ratón	>460	3
		Humano	103	12
45	Ejemplo 31	Ratón	42	27
		Humano	5	246
	Ejemplo 34	Ratón ^a	374	4
50		Humano ^a	78	18
	Ejemplo 36	Ratón	249	7
		Humano	23	61
55	Ejemplo 37	Ratón	>481	3
		Humano	32	40
	Ejemplo 38	Ratón	204	9
60		Humano	>447	3
	Ejemplo 39	Ratón	>460	3
		Humano	386	3
65	Ejemplo 40	Ratón	82	20

	Compuesto A	Especies	Cl _{int} (μl min ⁻¹ 10 ⁻⁶ células)	T½ (mín.)
		Humano	21	66
5	Ejemplo 42	Ratón	11	118
		Humano	3	>460
	Ejemplo 43	Ratón	142	12
10		Humano	33	42
	Ejemplo 44	Ratón	37	44
	Itaconato de 4-octilo	Ratón	351	4
15		Humano	401	4
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
		Humano	21	59
20		Humano	10	144
	Ejemplo 45	Ratón	33	49
		Humano	8	178
25	Ejemplo 46	Ratón	17	76
		Humano	3	>447
	Ejemplo 49	Ratón	15	86
30		Humano	8	172
	Ejemplo 50	Ratón	146	9
		Humano	25	53
35	Ejemplo 51	Ratón	278	5
		Humano	24	55
	Ejemplo 52	Ratón	134	10
40		Humano	24	55
	Ejemplo 53	Ratón	>460	3
		Humano	329	4
45	Ejemplo 54	Ratón	13	102
		Humano	5	268
	Ejemplo 56	Ratón	>460	3
50		Humano	>460	3
	Ejemplo 59	Ratón	>460	3
		Humano	>460	3
55	Ejemplo 60	Ratón	257	6
		Humano	137	11
	Ejemplo 61	Ratón	301	4
60		Humano	52	29
	Ejemplo 62	Ratón	119	10
		Humano	57	26
65	Ejemplo 63	Ratón	23	60

	Compuesto A	Especies	Cl _{int} (μl min ⁻¹ 10 ⁻⁶ células)	T _{1/2} (min.)
		Humano	8	169
5	Ejemplo 67	Ratón	92	13
	Itaconato de 4-octilo	Ratón	351	4
		Humano	401	4
10	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
		Humano	21	59
		Humano	70	23
15	Ejemplo 70	Ratón	58	26
		Humano	13	117
	Ejemplo 72	Ratón	28	43
20		Humano	69	27
	Ejemplo 74	Ratón	31	47
		Humano	3	>430
25	Ejemplo 75	Ratón	480	4
		Humano	80	15
	Ejemplo 77	Ratón	10	189
30		Humano	3	>460
	Ejemplo 79	Ratón	>460	3
		Humano	147	11
35	Ejemplo 81	Ratón	94	18
		Humano	3	>460
	Ejemplo 82	Ratón	30	58
40		Humano	3	>460
	Ejemplo 83	Ratón	>460	3
		Humano	263	5
45	Ejemplo 84	Ratón	83	21
		Humano	14	115
	Ejemplo 85	Ratón	131	13
50		Humano	20	77
	Ejemplo 86	Ratón	17	103
		Humano	7	235
55	Ejemplo 88	Ratón	>460	3
		Humano	134	12
	Ejemplo 89	Ratón	336	5
60		Humano	38	41
	Itaconato de 4-octilo	Ratón	351	4
		Humano	401	4
65	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11

	Compuesto A	Especies	Cl _{int} (μl min ⁻¹ 10 ⁻⁶ células)	T½ (mín.)
		Humano	21	59
5	Ejemplo 90	Ratón	34	56
		Humano	7	206
	Ejemplo 91	Ratón	320	6
10		Humano	74	21
	Ejemplo 92	Ratón	23	84
		Humano	3	>460
15	Ejemplo 93	Ratón	>460	3
		Humano	40	38
	Ejemplo 94	Ratón	29	66
20		Humano	3	>460
	Ejemplo 97	Ratón	79	15
		Humano	13	125
25	Ejemplo 98	Ratón	208	6
		Humano	70	23
	Ejemplo 100	Ratón	>460	3
30		Humano	77	19
	Ejemplo 102	Ratón	>460	3
		Humano	>460	3
35	Ejemplo 103	Ratón	94	16
		Humano	43	31
	Ejemplo 104	Ratón	>460	3
40		Humano	370	3
	Ejemplo 105	Ratón	>460	3
		Humano	>460	3
45	Ejemplo 107	Ratón	>460	3
		Humano	161	8
	Ejemplo 108	Ratón	438	4
50		Humano	10	163
	Ejemplo 109	Ratón	61	28
		Humano	20	79
55	Itaconato de 4-octilo	Ratón	351	4
		Humano	401	4
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
60		Humano	21	59
	Ejemplo 110	Ratón	>460	3
		Humano	>460	3
65	Ejemplo 111	Ratón	382	3

	Compuesto A	Especies	Cl _{int} (μl min ⁻¹ 10 ⁻⁶ células)	T½ (mín.)
		Humano	23	71
5	Ejemplo 112	Ratón	160	12
		Humano	25	61
	Ejemplo 113	Ratón	>460	3
10		Humano	290	5
	Ejemplo 115	Ratón	87	15
		Humano	28	55
15	Ejemplo 116	Ratón	290	5
		Humano	60	25
	Ejemplo 117	Ratón	183	7
20		Humano	36	43
	Ejemplo 120	Ratón	66	20
		Humano	10	154
25	Ejemplo 124	Ratón	55	27
		Humano	14	105
	Ejemplo 127	Ratón	478	3
30		Humano	245	6
	Ejemplo 128	Ratón	256	6
		Humano	49	30
35	Ejemplo 129	Ratón	>460	3
		Humano	67	22
	Ejemplo 131	Ratón	139	11
40		Humano	34	43
	Ejemplo 133	Ratón	338	4
		Humano	73	19
45	Ejemplo 134	Ratón	17	75
		Humano	13	112
	Itaconato de 4-octilo	Ratón	351	4
50		Humano	401	4
	Ácido 2-(2-clorobencil)acrílico	Ratón	95	11
		Humano	21	59
55	Ejemplo 135	Ratón	159	8
		Humano	31	45
	Ejemplo 136	Ratón	79	16
60		Humano	44	32
	Ejemplo 138	Ratón	>460	3
		Humano	96	15
65	Ejemplo 146	Ratón	194	8

Compuesto A	Especies	Cl _{int} (μl min ⁻¹ 10 ⁻⁶ células)	T _{1/2} (mín.)
	Humano	36	41
Ejemplo 147	Ratón	>460	3
	Humano	67	22
Ejemplo 151	Ratón	105	19
	Humano	53	23
Ejemplo 153	Ratón	44	34
	Humano	23	62
Ejemplo 154	Ratón ^a	203	7
	Humano	41	35
Ejemplo 155	Ratón ^a	87	17
	Humano ^a	8	201
Ejemplo comparativo 166	Ratón	204	7
	Humano	260	6
Ejemplo comparativo 167	Ratón	331	6
	Humano	35	35
Ejemplo comparativo 168	Ratón	393	5
	Humano	69	18
^a n = 2; ^b n = 3; ^c n = 4.			

Estos resultados revelan que se espera que los compuestos de la invención presenten estabilidades metabólicas aceptables o mejoradas en comparación con el itaconato de 4-octilo y el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico, como lo demuestran sus valores de aclaramiento intrínseco (Cl_{int}) y vida media (T_{1/2}) en este ensayo. Ciertos ejemplos mostrados en la Tabla 6 resultaron más estables, es decir, presentaron un aclaramiento intrínseco más bajo (Cl_{int}) en al menos células de ratón o humanas en comparación con el itaconato de 4-octilo. Ciertos ejemplos en la Tabla 6 también presentaron valores de vida media (T_{1/2}) más altos en al menos células de ratón o humanas en comparación con el itaconato de 4-octilo. Ciertos ejemplos en la Tabla 6 resultaron más estables, es decir, presentaron valores de aclaramiento intrínseco (Cl_{int}) más bajos y de vida media (T_{1/2}) más altos en comparación con el ácido 2-(2-clorobencil)acrílico.

Referencias

Las siguientes publicaciones se citan en esta especificación.

Ackermann y col. Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 1949, 72(1), 1-9.

Andersen J. L. y col. Nat. Commun. 2018, 9, 4344.

Angiari S. y O'Neill L.A. Cell Res. 2018, 28, 613-615.

Bagavant G. y col. Indio J. Pharm. Sci. 1994, 56, 80-85.

Bambouskova M. y col. Nature 2018, 556, 501-504.

Blewett M. M. y col. Sci. Sign. 2016, 9 (445), rs10; 6.

Brennan M. S. y col. PLoS One 2015, 10, e0120254.

Brück J. y col. Exp. Dermatol. 2018, 27, 611-624.

Cocco M. y col. J. Med. Chem. 2014, 57, 10366-10382.

Cocco M. y col. J. Med. Chem. 2017, 60, 3656-3671.

- Cordes T. y col. *J. Biol. Chem.* 2016, 291, 14274-14284.
- Cordes T. y col. *Mol. Metab.* 2020, 32, 122-135.
- 5 Daly R. y col. *medRxiv* 2019, 19001594; doi: <https://doi.org/10.1101/19001594>.
- Daniels B.P. y col. *Immunity* 2019, 50(1), 64-76.e4.
- 10 Dibbert S. y col. *Arch. Dermatol. Res.* 2013, 305, 447-451.
- ElAzzouny M. y col. *J. Biol. Chem.* 2017, 292, 4766-4769.
- Gillard G. O. y col. *J. Neuroimmunol.* 2015, 283, 74-85.
- 15 Gu L. y col. *Immunol. Cell Biol.* 2020, 98(3), 229-241.
- Haas y col. *Org. Lett.* 2013, 15(24), 6162-6165
- 20 Hanke T. y col. *Pharmacol. Therapeut.* 2016, 157, 163-187.
- Haopeng Sun y col. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2017, 27(10), 763-785
- Hunt T. y col. Reunión anual de 2015 del Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple, 27-30 de mayo de 2015, Indianápolis, IN, USA: Poster DX37.
- 25 Kobayashi E. H. y col. *Nat. Commun.* 2016, 7, 11624.
- Kornberg M. D. y col. *Science* 2018, 360, 449-453.
- 30 Kulkarni R. A. y col. *Nat. Chem. Biol.* 2019, 15, 391-400.
- Lampropoulou V. y col. *Cell Metab.* 2016, 24, 158-166.
- 35 Lehmann J.C. U. y col. *J. Invest. Dermatol.* 2007, 127, 835-845.
- Liao S.-T. y col. *Nat. Commun.* 2019, 10(1), 5091.
- Liu H. y col. *Cell Commun. Signal.* 2018, 16, 81.
- 40 Lukasz y col. *ChemMedChem.* 2018, 13, 842-852
- McGuire V. A. y col. *Sci. Rep.* 2016, 6, 31159.
- 45 Michelucci A. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 7820-7825.
- Mills E. A. y col. *Front. Neurol.* 2018, 9, 5.
- Mills E. L. y col. *Cell* 2016, 167, 457-470.
- 50 Mills E.L. y col. *Nature* 2018, 556, 113-117.
- Mrowietz U. y col. *Trends Pharmacol. Sci.* 2018, 39, 1-12.
- 55 Müller S. y col. *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.
- 60 Oलगnier D. y col. *Nat. Commun.* 2018, 9, 3506.
- Roy y col. *Synthesis* 2003, n.º 9, 1347-1356
- 65 Roy y col. *Synthesis* 2003, n.º 15, 2325-2330 Schmidt T. J. y col. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 333-342.

- Shan Q. y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019, 517, 538-544.
- Straub R. H. y Schradin C. *Evol. Med. Public Health* 2016, 1, 37-51S.
- 5 Straub R. H. y Cutolo M. *Rheumatology* 2016, 55 (Supl. 2), ii6-ii14.
- Sun X. y col., *FASEB J.* 2019, 33, 12929-12940.
- Tang C. y col. *Cell Physiol. Biochem.* 2018, 51, 979-990.
- 10 Tang C. y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019, 508, 921-927.
- Tang H. y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 375, 562-565.
- 15 Tian y col. *Eur. J. Pharmacol.* 2020, 873, 172989.
- van der Reest J. y col. *Nat. Commun.* 2018, 9, 1581.
- von Glehn F. y col. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018, 23, 46-50.
- 20 Yi F. y col. *Hepatology* 2020, 873, 172989.
- Yu X.-H. y col. *Immunol. Cell Biol.* 2019, 97, 134-141.
- 25 Zhang D. y col. *Int. Immunopharmacol.* 2019, 77, 105924.
- Zhang S. y col. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 6073-6079.
- Zhao C. y col. *Microb. Pathogen.* 2019, 133, 103541.
- 30 Zhao G. y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014, 448, 303-307.

35

40

45

50

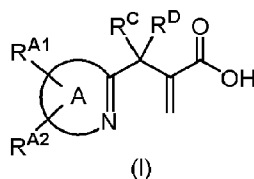
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde,



representa un anillo 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 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} , alquenido C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -espirocicloalquilo C_{5-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -arilo y O-arilo;

en donde R^{A1} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, OG^1 , $S(O)_{0-2}G^1$, SF_5 , $(CH_2)_{0-3}$ cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 5-7 miembros en donde dicho cicloalquilo C_{3-7} y dicho heterociclilo de 5-7 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ; en donde dos grupos alquilo que se unen al mismo átomo de carbono se unen opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo C_{3-7} ; en donde el grupo cicloalquilo C_{3-10} se fusiona opcionalmente con un anillo fenilo, en donde el anillo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halo; o R^{A1} se sustituye opcionalmente con un anillo fenilo que se sustituye opcionalmente 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 $(CH_2)_{0-1}$ fenilo en donde G^1 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2} , haloalquilo C_{1-2} , hidroxilo, 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} , alquenido C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, 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 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-2} , haloalquilo C_{1-2} , hidroxilo, 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, tomados juntos, R^1 y R^2 pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

o R^{A2} está ausente; y

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

en donde el número total de átomos de carbono en los grupos R^{A1} y R^{A2} tomados juntos, incluidos sus sustituyentes opcionales, es de 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 del mismo.

2. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde



representa un oxadiazol, en particular 1,2,4-oxadiazol.

3. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^{A1} es $-(CH_2)_{0-2}$ -fenilo, y en donde R^{A1} se sustituye con un grupo OG^1 en donde G^1 es alquilo C_{1-6} .

4. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^{A2} está ausente, R^C es H y R^D es H.

5. El compuesto según 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-clorofenil)-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;
5	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;
10	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;
15	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;
20	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;
25	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;
30	ácido 2-((3-(4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
	ácido 2-((5-octil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)acrílico;
35	ácido 2-((4-octiltiazol-2-il)metil)acrílico;
	ácido 2-((4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;
40	ácido (R)-2-((3-(octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
	ácido 2-((3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
	ácido 2-((3-(4-(trifluorometil)bencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
45	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;
50	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;
55	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;
60	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;
65	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;
- 5 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;
- 10 ácido 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;
- 15 ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((3-(diespiro[3.1.3⁶.1⁴]decan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 ácido 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;
- 40 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;
- 45 ácido 2-((3-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((3-(1-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfaneil)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- 50 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;
- 55 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;
- 60 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;
- 65 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 ácido 2-((5-octilisoxazol-3-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol-2-il)metil)acrílico;
- 35 sal de ácido trifluoroacético del ácido 2-((4-octilpiridin-2-il)metil)acrílico;
- sal de ácido trifluoroacético del ácido 2-((5-octilpiridin-2-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((5-octilpirimidin-2-il)metil)acrílico;
- 40 ácido 2-((5-octilpirazin-2-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((6-octilpiridazin-3-il)metil)acrílico;
- 45 ácido 2-((5-metil-4-octiloxazol-2-il)metil)acrílico;
- ácido 2-(hidroxí(3-octil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico;
- ácido 2-((5-butil-4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)metil)acrílico;
- 50 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;
- 55 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;
- 60 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;
- 65 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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;
- 40 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;
- 45 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;
- 50 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;
- 55 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;
- 60 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;
- 65 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;

5 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;

10 ácido 3-metil-2-metilen-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;

15 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;

20 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;

25 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;

30 sal de 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;

35 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 uno cualquiera de los mismos.

40 6. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, que es

ácido 2-((3-(4-butilbencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 7. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, que es ácido 2-((3-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 8. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, que es ácido 2-((3-(4-butoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 9. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, que es ácido 2-((3-(1-(4-((trifluorometil)tio)fenil)ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)acrílico o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 10. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, que es 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 del mismo.

65 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

12. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para uso como medicamento.
- 5 13. El compuesto o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable.
- 10 14. El compuesto, composición farmacéutica, compuesto para uso o composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la enfermedad inflamatoria o la enfermedad asociada con una respuesta inmunitaria indeseable es, o está asociada con, una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: psoriasis (incluidas las variantes crónica en placa, eritrodérmica, pustulosa, guttata, inversa y ungueal), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, que incluye bronquitis crónica y enfisema), insuficiencia cardíaca (incluida insuficiencia ventricular izquierda), infarto de miocardio, angina de pecho, otros trastornos relacionados con la aterosclerosis y/o la aterotrombosis (incluidas la enfermedad vascular periférica y el accidente cerebrovascular isquémico), una enfermedad mitocondrial y neurodegenerativa, retinopatía paraneoplásica autoinmunitaria, rechazo de trasplantes (incluidas las formas mediadas por anticuerpos y mediadas por células T), esclerosis múltiple, mielitis transversa, lesión por isquemia-reperfusión, daño genómico inducido por AGE, enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante primaria (CEP), síndrome de superposición de CEP-hepatitis autoinmunitaria, enfermedad del hígado graso no alcohólico (esteatohepatitis no alcohólica), reumática, granuloma anular, lupus eritematoso cutáneo (LEC), lupus eritematoso sistémico (LES), 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 la miocarditis por hipersensibilidad), eccema, sarcoidosis, eritema nudoso, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, trastornos asociados a anticuerpos MOG (glucoproteína de oligodendrocitos de mielina) (incluido MOG-EM), neuritis óptica, CLIPPERS (inflamación linfocítica crónica con realce perivascular pontino que responde a los esteroides), esclerosis mielínoclastica 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 inicio juvenil), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, penfigoide (incluido penfigoide ampolloso, penfigoide de las membranas mucosas, penfigoide cicatricial, herpes gestacional o penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial ocular), enfermedad lineal por IgA, enfermedad de Behçet, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré y sus subtipos (incluida la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, AIDP, neuropatía axonal motora aguda (AMAN), neuropatía axonal sensorial y motora aguda (AMSAN, por sus siglas en inglés), variante faríngea-cervical-braquial, variante de 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 por IgA, púrpura de Henoch-Schonlein, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), síndrome de Evans, cistitis intersticial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, morfea, miastenia gravis (incluidas las variantes positivas y seronegativas 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, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), arteritis de Takayasu, poliarteritis nudosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis con poliangitis (GPA; anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangitis (EGPA; anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss), poliarteritis/poliangitis microscópica, vasculitis urticarial hipocomplementémica, vasculitis por hipersensibilidad, crioglobulinemia, tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger), vasculitis, vasculitis leucocitoclástica, vitíligo, encefalomiелitis diseminada aguda, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, esclerosis concéntrica de Baló o enfermedad de Marburg, neumonía organizada criptogénica (antes conocida como neumonía organizada por bronquiолitis obliterante), enfermedad de Canavan, síndrome vasculítico del sistema nervioso central, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), retinopatía diabética, leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe), enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (incluidas las formas aguda y crónica, así como la EICH intestinal), infección o complicación por hepatitis C (VHC), infección o complicación por el virus del herpes simple, infección o complicación por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), liquen plano, amiotrofia monomélica, fibrosis quística, hipertensión arterial pulmonar (HAP, incluida la HAP idiopática), sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, 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 la vena central de la retina (OVCR),

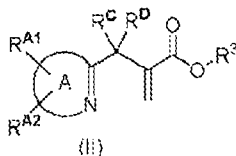
degeneración macular (incluida la degeneración macular seca y/o húmeda relacionada con la edad, DMAE), inflamación posoperatoria de cataratas, uveítis (incluidas uveítis posterior, anterior, intermedia y pan uveítis), iridociclitis, escleritis, rechazo de injertos de córnea y trasplantes de células del limbo, enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca), dermatitis herpetiforme, esofagitis eosinofílica, acalasia, disautonomía autoinmunitaria, encefalomiелitis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, aortitis y periaortitis, retinopatía autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, enfermedad de Castleman (idiopática), síndrome de Cogan, enfermedad relacionada con IgG4, fibrosis retroperitoneal, artritis idiopática juvenil incluida la artritis idiopática asociada al timoma (enfermedad de Still), enfermedad de Still del adulto, conjuntivitis lefosa, úlcera de Mooren, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA, también conocida como enfermedad de Mucha-Habermann), neuropatía motora multifocal (MMN), síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo (PANS) (incluidos los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (PANDAS)), síndromes paraneoplásicos (incluida la degeneración cerebelosa paraneoplásica, síndrome miesténico de Lambert-Eaton, encefalitis límbica, encefalitis del tronco encefálico, síndrome de ataxia opsoclonus mioclonus, encefalitis por antirreceptor NMDA, autoinmunidad multiorgánica asociada al timoma), encefalomiелitis perivenosa, distrofia simpática refleja, policondritis recurrente, autoinmunidad espermática y testicular, síndrome de Susac, síndrome de Tolosa-Hunt, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome antisintetasa, enteropatía autoinmunitaria, inmunodesregulación-poliendocrinopatía-enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX), colitis microscópica, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS), síndrome de poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria (APEX), gota, pseudogota, amiloide (incluido AA o amiloidosis secundaria), fascitis eosinofílica (síndrome de Shulman), hipersensibilidad a la progesterona (incluida dermatitis por progesterona), fiebre mediterránea amilial (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, acné quístico grave), 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, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal [NOMID]), trastornos autoinflamatorios asociados a NLRP12 (NLRP12AD), estomatitis aftosa fiebre periódica (PFAPA), dermatosis neutrofílica crónica atípica 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, espondilocondrodisplasia, STING [estimulador de genes de interferón]-vasculopatía asociada con inicio en la infancia, síndromes autoinflamatorios asociados al proteosoma, lupus familiar de sabafones, discromatosis simétrica hereditaria), síndrome de Schnitzler; cilindromatosis familiar, linfocitosis congénita de células 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 y trastornos inflamatorios renales.

15. El compuesto, composición farmacéutica, compuesto para uso o composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en combinación con un agente terapéutico adicional, seleccionado de un corticosteroide (glucocorticoide), retinoide, antralina, análogo de vitamina D, inhibidores de la calcineurina, fototerapia o fotoquimioterapia u otra forma de terapia de irradiación con luz ultravioleta, ciclosporina, una tiopurina, metotrexato, agentes anti-TNF α , inhibición de la fosfodiesterasa-4 (PDE4), agente anti-IL-17, agente anti-IL12/IL-23, agente anti-IL-23, inhibidor de JAK (cinasa Janus), intercambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa (IVIG), ciclofosfamida, agente agotador de células B anti-CD20, análogo de antraciclina, cladribina, modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato o análogo de esfingosina, preparación de interferón beta (incluido interferón beta 1b/1a), glatiramer, terapia anti-CD3, agente dirigido anti-CD52, leflunomida, teriflunomida, compuesto de oro, laquinimod, bloqueador de los canales de potasio, ácido micofenólico, micofenolato de mofetilo, análogo de purina, inhibidor de la vía mTOR (objetivo mecanístico de la rapamicina), globulina antitimocitos (ATG), inhibidor del receptor de IL-2 (CD25), antirreceptor de IL-6 o agente anti-IL-6, inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), inhibidor de la tirosina quinasa, ácido ursodesoxicólico, hidroxiclороquina, cloroquina, inhibidor del factor activador de células B (BAFF, también conocido como BlyS, estimulador de linfocitos B), otra terapia dirigida a células B que incluye una proteína de fusión dirigida tanto a APRIL (un ligando inductor de proliferación) como a BlyS, inhibidor de PI3K que incluye un paninhibidor o un inhibidor dirigido a las isoformas que contienen p110 δ y/o p110 γ , un inhibidor del receptor de interferón α , un bloqueador de la coestimulación de células T, talidomida y sus derivados, dapsona, clofazimina, un antagonista de los leucotrienos, teofilina, terapia anti-IgE, un agente anti-IL-5, un agente muscarínico de acción prolongada, un inhibidor de la PDE4, riluzol, un eliminador de radicales libres, un inhibidor del proteosoma, un inhibidor de la cascada del complemento que incluye un inhibidor dirigido contra C5, inmunoadsor, globulina antitimocítica, 5-aminosalicilatos y sus derivados, un agente antiintegrina que incluye un agente dirigido a las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$, un agente anti-CD11- α , un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que incluye un salicilato, un ácido propiónico, un ácido acético, un oxicam, un fenamato, un inhibidor selectivo o relativamente selectivo de la COX-2, colchicina, un inhibidor del receptor de IL-4, inmunoterapia tópica/de contacto, terapia antirreceptor de IL-1, inhibidor de IL-1 β , terapia

neutralizante de IL-1, clorambucilo, un antibiótico específico con propiedades inmunomoduladoras y/o capacidad para modular NRF2, terapia antiandrogénica, pentoxifilina, ácido ursodesoxicólico, ácido obetecólico, fibrato, un modulador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), un inhibidor del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), perfenidona y mizoribina.

16. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II):

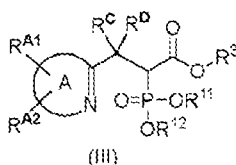


o una sal del mismo, en donde



, R^{A1} , R^{A2} , R^C y R^D se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y R^3 representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halo;

- un compuesto de fórmula (III):

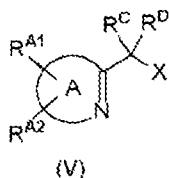


o una sal del mismo, en donde R^{A1} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} que no es metilo, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -espirocicloalquilo C_{5-10} , $-(CH_2)_{0-6}$ -arilo y O-arilo, y en donde R^{A1} se sustituye opcionalmente como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,



R^{A2} , R^C y R^D se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y R^3 , R^{11} y R^{12} representan independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halo;

- un compuesto de fórmula (V):

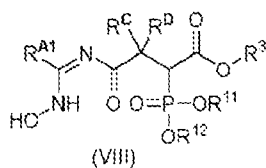


o una sal del mismo, en donde



R^{A1} , R^{A2} , R^C y R^D se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y X se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, yodo, alcanosulfonato y arenosulfonato;

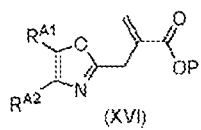
- un compuesto de fórmula (VIII):



o una sal del mismo;

en donde R^{A1} , R^C y R^D son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y R^3 , R^{11} y R^{12} representan independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halo;

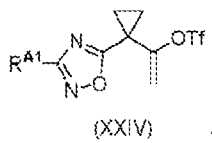
- un compuesto de fórmula (XVI):



o una sal del mismo;

en donde R^{A1} y R^{A2} se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y P es para-metoxibencilo; y

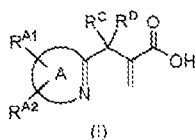
- un compuesto de fórmula (XXIV):



o una sal del mismo;

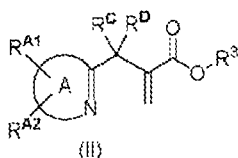
en donde R^{A1} se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

17. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I):



o una sal del mismo que comprende

(a) hidrolizar el resto éster en un compuesto de fórmula (II):



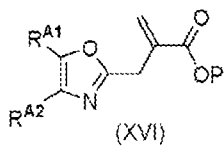
o una sal del mismo,

en donde



R^{A1} , R^{A2} , R^C y R^D y R^3 se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y R^3 representa alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halo; o

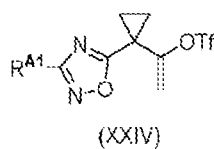
(b) desproteger un compuesto de fórmula (XVI):



o una sal del mismo;

en donde R^{A1} y R^{A2} se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y P es un grupo protector de ácido carboxílico; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV):



o una sal del mismo;

con monóxido de carbono en la presencia de un catalizador metálico, seguido de hidrólisis para dar los compuestos de fórmula (I);

en donde R^{A1} se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

18. El compuesto, composición farmacéutica, compuesto para uso o composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el compuesto de fórmula (I) o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable es un compuesto de fórmula (I).

19. El compuesto, composición farmacéutica, compuesto para uso o composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el compuesto de fórmula (I) o sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

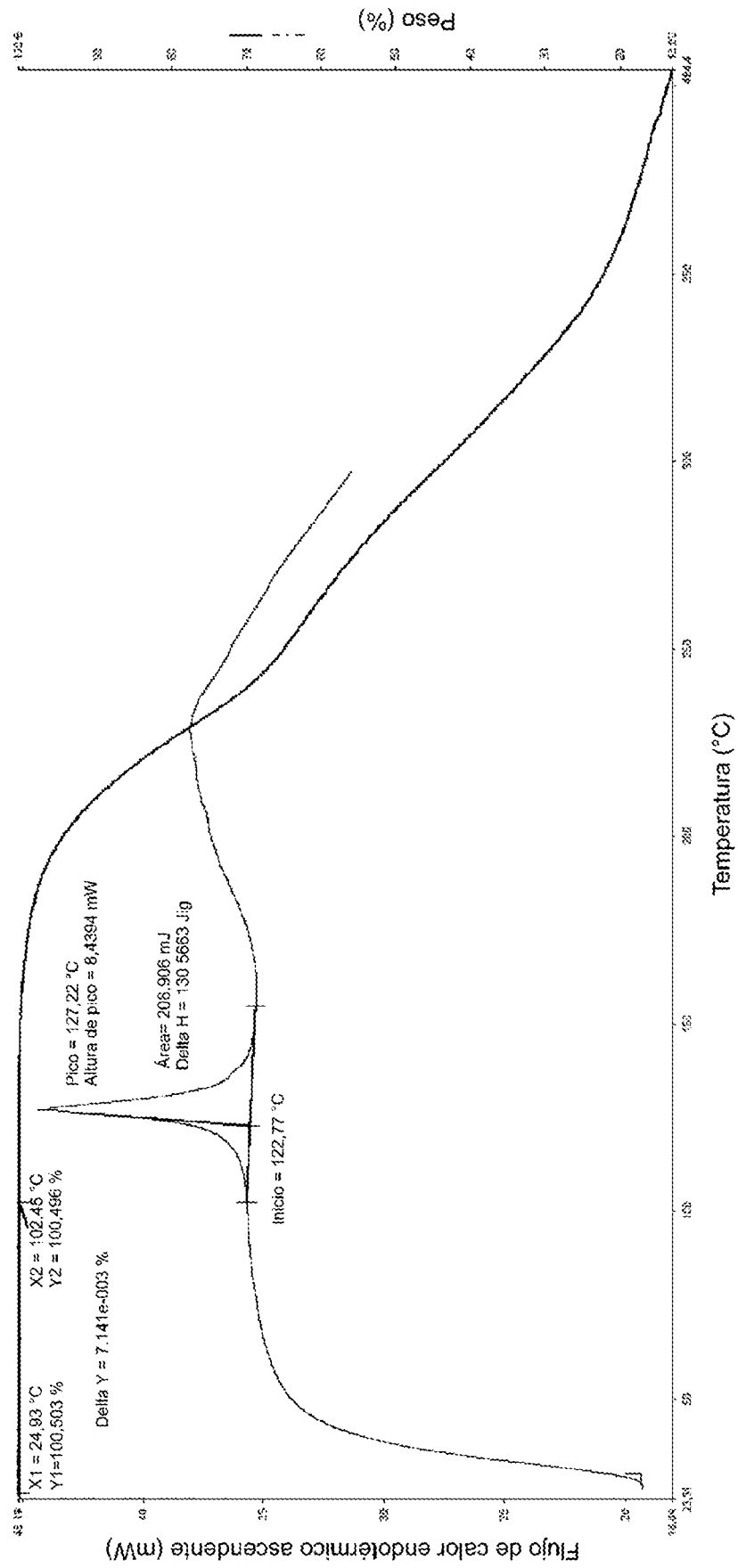


Figura 1

Figura 2

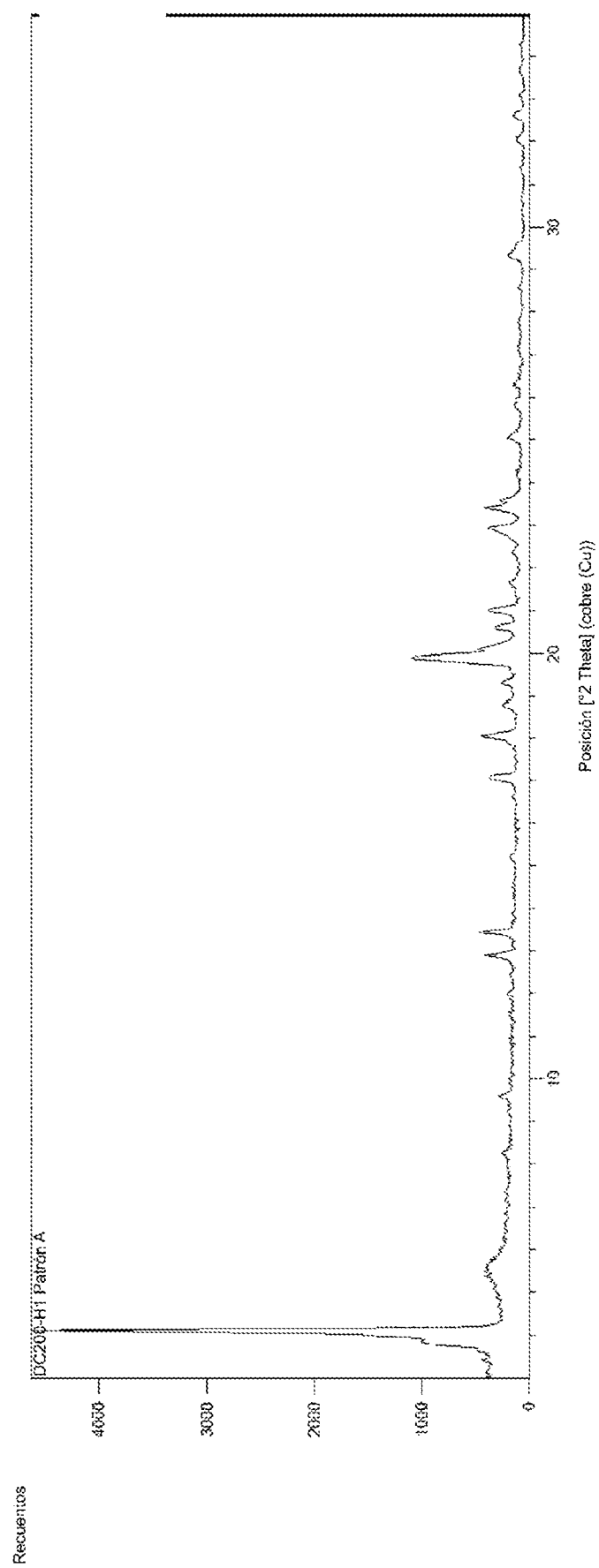


Figura 3

