(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 814 229**

(51) Int. CI.:

C07D 271/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2016 PCT/KR2016/008216**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17018804**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2016 E 16830837 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3330259**

(54) Título: **Compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida como inhibidor de histona desacetilasa 6 y composición farmacéutica que lo contiene**

(30) Prioridad:

27.07.2015 KR 20150106007

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2021

(73) Titular/es:

CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (100.0%)
8 Chungjeong-ro Seodaemun-gu
Seoul 03742, KR

(72) Inventor/es:

LEE, JAEKWANG;
KO, MOO SUNG;
HAN, YOUNGHUE y
KIM, YUNTAE

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida como inhibidor de histona desacetilasa 6 y composición farmacéutica que lo contiene

[Campo técnico]

La presente divulgación se refiere a compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida que tienen actividad inhibidora de histona desacetilasa 6 (HDAC6), a estereoisómeros de los mismos o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; a usos de los mismos para la preparación de medicamentos terapéuticos; a métodos para tratar enfermedades usando los mismos; a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos; y a métodos para preparar los mismos.

[Antecedentes de la técnica]

Las modificaciones postraduccionales, tales como la acetilación, son módulos reguladores cruciales nucleares de los procesos biológicos en las células y están estrechamente regulados por una multitud de enzimas. Las histonas son los principales componentes proteicos de la cromatina y actúan como carretes alrededor de los cuales se enrollan las cadenas de ADN para ayudar a la condensación del ADN. Además, el equilibrio de la acetilación y desacetilación de histonas es un papel crítico en la regulación de la expresión génica.

Las histona desacetilasas (HDAC) son enzimas que eliminan grupos acetilo de los restos de lisina en las proteínas histonas de la cromatina y se sabe que están asociadas al silenciamiento génico e inducen la detención del ciclo celular, la inhibición angiogénica, la inmunorregulación, la muerte celular, etc. (Hassig et al., Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Además, se ha comunicado que la inhibición de la función enzimática de las HDAC induce la apoptosis de las células cancerosas *in vivo* reduciendo la actividad de los factores asociados a la supervivencia de células cancerosas y activando los factores asociados a la apoptosis de células cancerosas (Warrell et al., J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625).

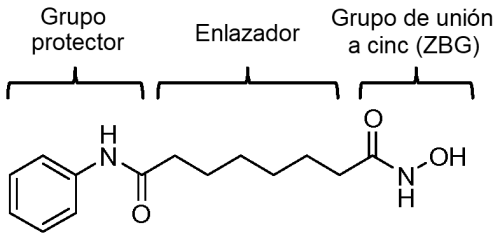
En seres humanos, se han identificado 18 HDAC y se subdividen en cuatro clases basándose en su homología con las HDAC de levadura. Entre ellos, 11 HDAC usan cinc como cofactor y pueden dividirse en tres grupos: Clase I (HDAC1, 2, 3 y 8), Clase II (IIa: HDAC4, 5, 7 y 9; IIb: HDAC6 y 10), Clase IV (HDAC 11). Adicionalmente, 7 HDAC de la Clase III (SIRT 1-7) requieren de NAD+ en lugar de cinc como cofactor (Bolden et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5(9), 769-784).

Diversos inhibidores de HDAC están en desarrollo preclínico o clínico, pero hasta la fecha, solo se han identificado como agentes antineoplásicos inhibidores no selectivos de HDAC y solo se han aprobado el vorinostat (SAHA) y la romidepsina (FK228) para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T y se ha aprobado el panobinostat (LBH-589) para el tratamiento del mieloma múltiple. Sin embargo, se sabe que los inhibidores HDAC no selectivos provocan efectos secundarios tales como fatiga y náuseas, generalmente a altas dosis (Piekarz et al., Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767). Se ha indicado que dichos efectos secundarios se deben a la inhibición de las HDAC de clase I. Debido a dichos efectos secundarios, se ha limitado el uso de inhibidores de HDAC no selectivos en el desarrollo de fármacos distintos de fármacos antineoplásicos (Witt et al., Cancer Letters, 2009, 277, 8-21).

Por otra parte, se ha indicado que la inhibición selectiva de las HDAC de clase II no mostraría la toxicidad mostrada en la inhibición de las HDAC de clase I. Además, cuando se desarrollan inhibidores de HDAC selectivos, efectos secundarios como toxicidad, que son causados por la inhibición no selectiva de HDAC, se pueden superar. De este modo, los inhibidores de HDAC selectivos tienen el potencial de desarrollarse como agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de diversas enfermedades (Mattias et al., Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701).

Se sabe que HDAC6, un miembro de las HDAC de clase IIb, está presente principalmente en el citoplasma y está implicado en la desacetilación de varios sustratos distintos de histonas (HSP90, cortactina, etc.), incluyendo tubulina (Yao et al., Mol. Cell 2005, 18, 601-607). HDAC6 tiene dos dominios catalíticos y el dominio de dedo de cinc del C-terminal puede unirse a proteínas ubiquitinadas. Se sabe que HDAC6 tiene como sustrato una serie de proteínas distintas de histona y por lo tanto, desempeña un papel importante en diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos (Santo et al., Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma et al., International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu et al., J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8).

La característica estructural común de diversos inhibidores de HDAC es una estructura que consiste en un grupo de tapa, un enlazador y un grupo de unión a cinc (ZBG), tal como se muestra en la siguiente estructura de Vorinostat. Muchos investigadores han llevado a cabo estudios acerca de la actividad inhibidora y la selectividad enzimática modificando estructuralmente el grupo de tapa y el enlazador. Entre estos grupos, se sabe que el grupo de unión a cinc desempeña un papel más importante en la actividad inhibidora y la selectividad enzimática (Wiest et al., J. Org. Chem. 2013 78: 5051-5065; Methot et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 973-978).



Normalmente, el grupo de unión a cinc es un derivado del ácido hidroxámico o de benzamida. En el presente documento, el derivado del ácido hidroxámico muestra un potente efecto inhibidor de HDAC, pero tiene los inconvenientes de baja biodisponibilidad y de una fuerte actividad fuera de la diana. Además, el derivado de benzamida tiene un problema en que puede producir metabolitos tóxicos *in vivo,* ya que contiene anilina (Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015, publicación on-line).

Se conocen diversos inhibidores de HDAC por ejemplo a partir del documento WO2013080120, el documento WO2011088181 y Manku et al., Bioorg.Med.Chem.Lett 2009, 19, 1866-1870.

Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar inhibidores selectivos de HDAC 6 para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos, que tengan un grupo de unión a cinc con una biodisponibilidad mejorada y, al mismo tiempo, no provoquen efectos secundarios, al contrario que los inhibidores no selectivos que provocan efectos secundarios.

[Divulgación]

[Problema técnico]

Es un objetivo de la presente divulgación proporcionar compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida que tienen actividad inhibidora selectiva de HDAC6, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida que tienen actividad inhibidora selectiva de HDAC6, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objetivo más más de la presente divulgación es proporcionar métodos para preparar los nuevos compuestos.

Otro objetivo más de la presente divulgación es proporcionar composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de HDAC6, incluyendo enfermedades infecciosas; neoplasias; endocrino, nutricionales y metabólicas; trastornos mentales y del comportamiento; enfermedades neurológicas; enfermedades del ojo y anexos; enfermedades cardiovasculares; enfermedades respiratorias; enfermedades digestivas; enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo; enfermedades del sistema musculoesquelético y el tejido conectivo; o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas, que contienen los compuestos descritos anteriormente.

Otro objetivo más de la presente divulgación es proporcionar el uso de los compuestos para la preparación de medicamentos terapéuticos contra enfermedades asociadas a la actividad de HDAC6.

Otro objetivo más de la presente divulgación es proporcionar métodos para tratar enfermedades asociadas a la actividad de HDAC6, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos.

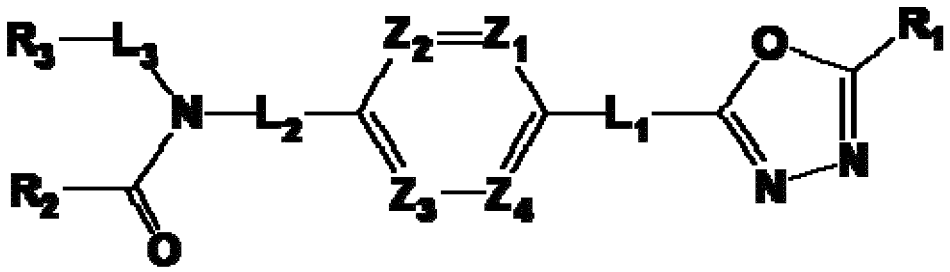
[Solución técnica]

Los presentes inventores han descubierto compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida, que tienen actividad inhibidora de histona desacetilasa 6 (HDAC6) y han descubierto que estos compuestos pueden usarse para la inhibición o el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de la histona desacetilasa 6 (HDAC6), completando así la presente divulgación.

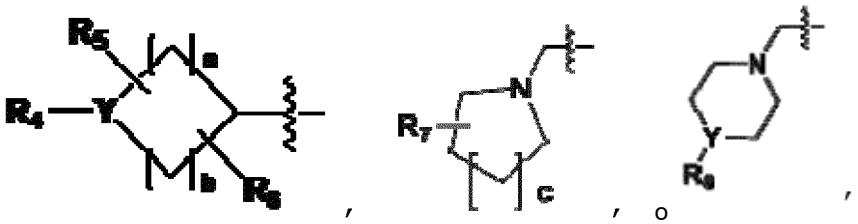
<u>Compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida</u>

Para conseguir los objetivos anteriores, la presente divulgación proporciona un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida representado por la siguiente fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

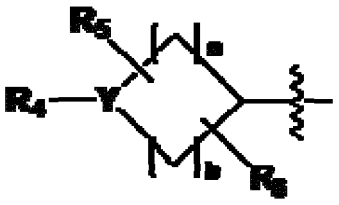
[Fórmula I]



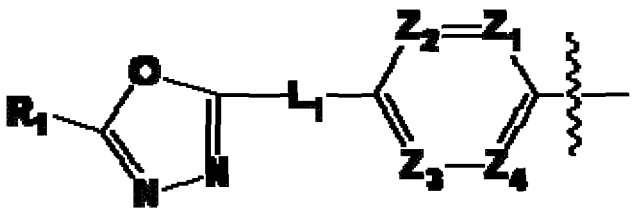
en donde L_1 o L_3 son cada uno independientemente un enlace o -(alquileno C_1-C_2);
L_2 es -(alquileno C_1-C_2);
Z_1 a Z_4 son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde tres o más de Z_1 a Z_4 no pueden ser simultáneamente N y R^Z es -H o -X;
R_1 es $-CX_2H$ o $-CX_3$;
R_2 es -(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-O(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-C(=O)-O(alquilo C_1-C_4), -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo,



en donde al menos un H del -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$,
Y es -N-, -O- o $-S(=O)_2$-,
cuando Y es -N-, R_4 y R_8 son cada uno independientemente -H, -(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(cicloalquilo C_3-C_6), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-CF_3, $-S(=O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -(heterocicloalquilo C_2-C_6), bencilo o grupo protector de amina, en donde el -(heterocicloalquilo C_2-C_6) puede contener un átomo de N, O o S en el anillo,
y cuando Y es -O- o $-S(=O)_2$-, R_4 y R_8 son nulos,
R_5 a R_8 son cada uno independientemente -H, -(alquilo C_1-C_4), -OH, $-CH_2OH$ o $-C(=O)-NH_2$ y
a a c son cada uno independientemente un número entero de entre 1, 2 o 3;
R_3 es -(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-O(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-C(=O)-O(alquilo C_1-C_4), -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo, -heteroarilo,

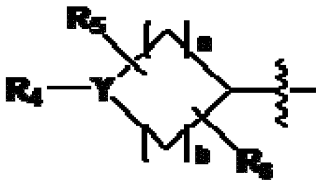


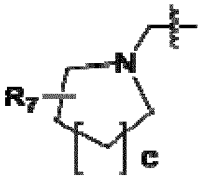
o

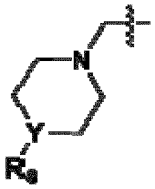


en donde al menos un H del -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo o -heteroarilo puede sustituirse independientemente con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$ y
R_4, R_5, R_6, Y, a, b, R_1, L_1, Z_1, Z_2, Z_3 y Z_4 son como se han definido anteriormente; y
X es F, Cl, Br o I.

De acuerdo con una realización preferente de la presente divulgación,
L_1 y L_3 son enlaces;
L_2 es -(alquileno C_1-C_2)-;
Z_1 a Z_4 son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde dos o más de
Z_1 a Z_4 no pueden ser simultáneamente N y R^Z es -H o -X;
R_1 es $-CX_2H$ o $-CX_3$;
R_2 es -(alquilo C_1-C_4), -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo, –heteroarilo,



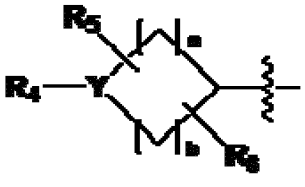
,


, o


,

en donde al menos un H del -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo o -heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$,
Y es -N-, -O- o $-S(=O)_2$-,
cuando Y es -N-, R_4 y R_8 son cada uno independientemente -H, -(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-CF_3, -$S(=O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -(heterocicloalquilo C_2-C_6), -C(=O)-(cicloalquilo C_3-C_6), bencilo o grupo protector de amina, en donde el -(heterocicloalquilo C_2-C_6) puede contener un átomo de O en el anillo,
y cuando Y es -O- o $-S(=O)_2$-, R_4 y R_8 son nulos,
R_5 a R_8 son cada uno independientemente -H, -(alquilo C_1-C_4), -OH, $-CH_2OH$ o $-C(=O)-NH_2$ y
a a c son cada uno independientemente un número entero de entre 1, 2 o 3;
R_3 es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H del -arilo o -heteroarilo puede estar independientemente sustituido con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$; y
X es F, Cl, Br o I.

De acuerdo con una realización más preferente de la presente divulgación,
L_1 y L_3 son enlaces;
L_2 es -(alquileno C_1)-;
Z_1 a Z_4 son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde dos o más de Z_1 a Z_4 no pueden ser simultáneamente N y R^Z es -H o -X; R_1 es $-CF_2H$ o $-CF_3$;
R_2 es -(alquilo C_1-C_4), -piridinilo o

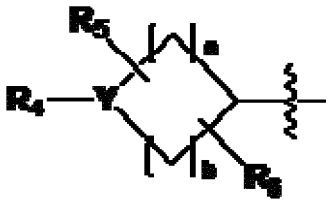


,

en donde al menos un H del piridinilo puede estar sustituido con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$,
Y es -N-,
R_4 es -(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4) o $-S(=O)_2$-(alquilo C_1-C_4),
R_5 y R_6 son cada uno independientemente -H o -(alquilo C_1-C_4) y
a y b son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;
R_3 es -arilo, en donde al menos un H del arilo puede sustituirse con -X; y
X es F, Cl, Br o I.

De acuerdo con una realización particularmente preferente de la presente divulgación,
L_1 y L_3 son enlaces;
L_2 es -(alquileno C_1)-;
Z_1 a Z_4 son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde dos o más de Z_1 a Z_4 no pueden ser simultáneamente N y R^Z es -H o -X;

R_1 es $-CF_2H$ o $-CF_3$;
R_2 es -piridinilo o

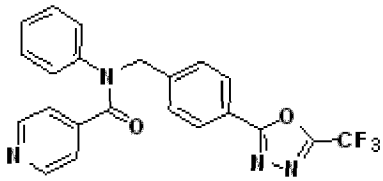
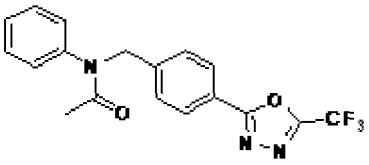
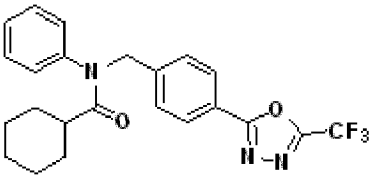
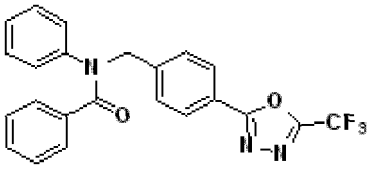
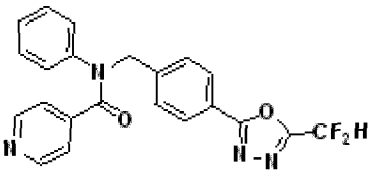
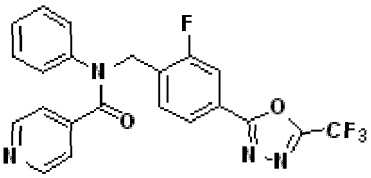
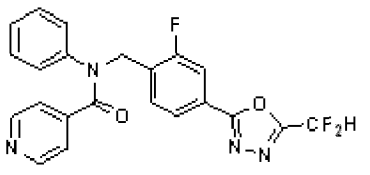
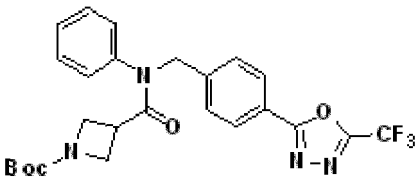
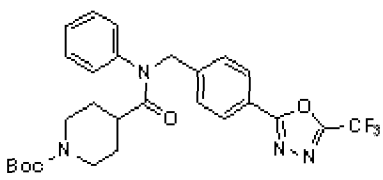
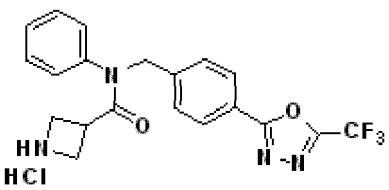


,

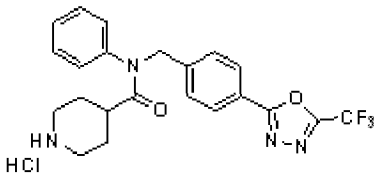
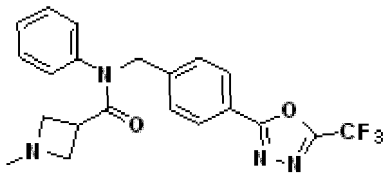
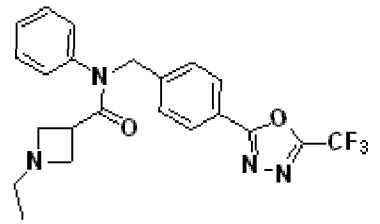
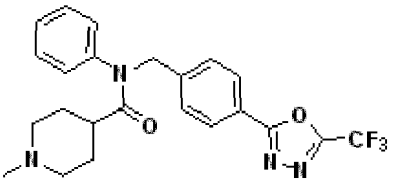
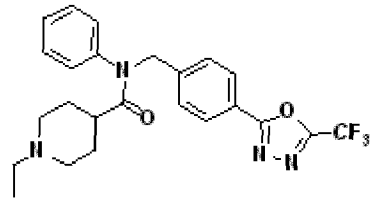
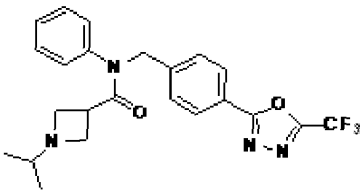
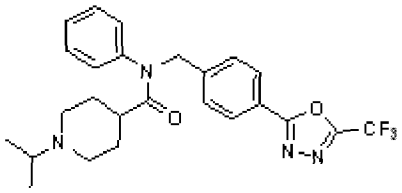
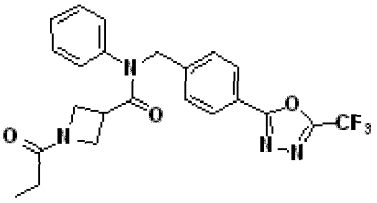
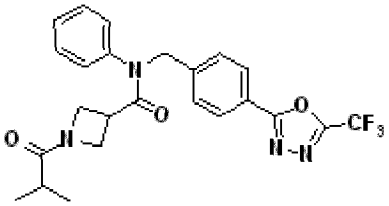
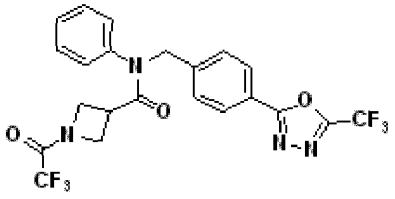
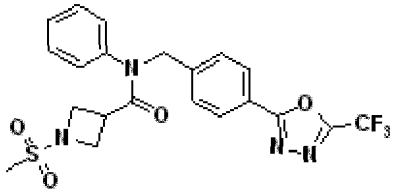
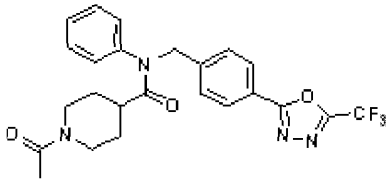
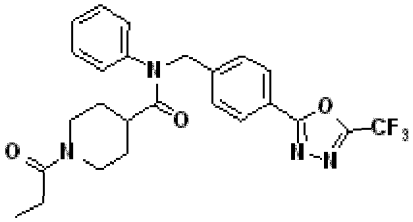
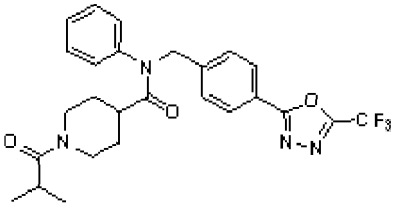
en donde al menos un H del piridinilo puede sustituirse con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$,
Y es -N-,
R_4 es -(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4) o $-S(=O)_2$-(alquilo C_1-C_4),
R_5 o R_6 son cada uno independientemente -H, y
a y b son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;
R_3 es -arilo, en donde al menos un H del arilo puede sustituirse con -X; y
X es F, Cl, Br o I.

Lo compuestos específicos representados por la fórmula I se muestran en la tabla 1 a continuación:

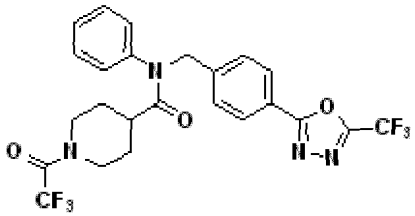
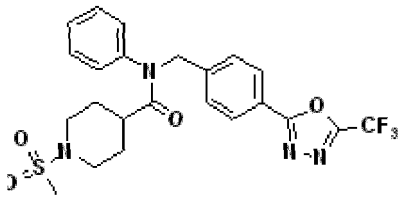
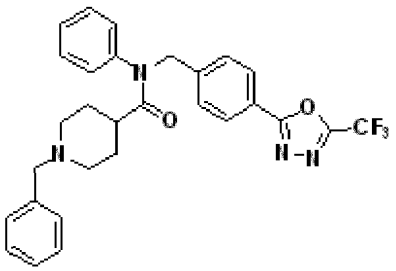
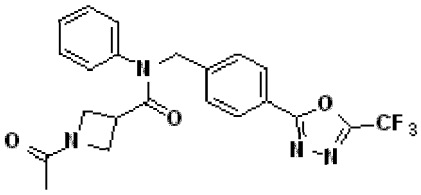
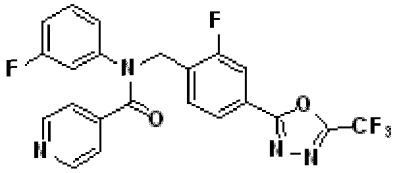
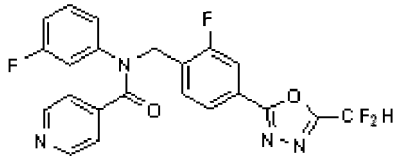
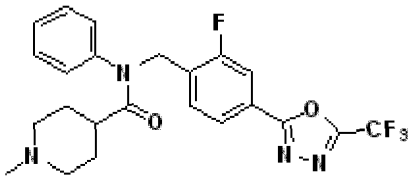
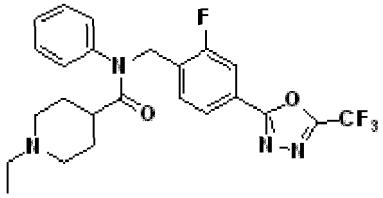
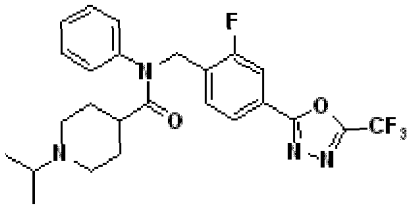
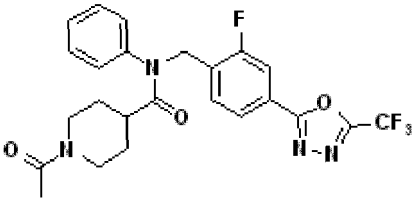
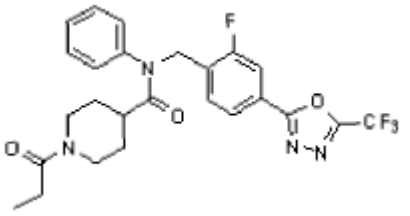
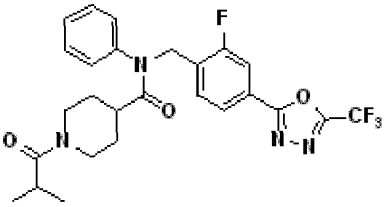
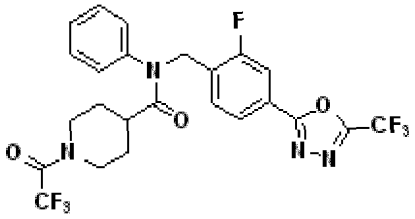
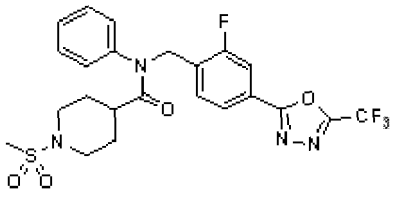
[Tabla 1]

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
1	11022		2	11105	
3	11106		4	11107	
5	11108		6	11109	
7	11110		8	11134	
9	11135		10	11136	

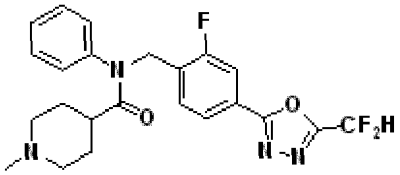
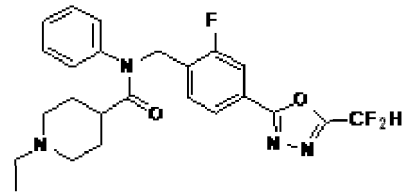
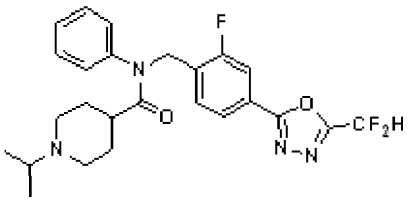
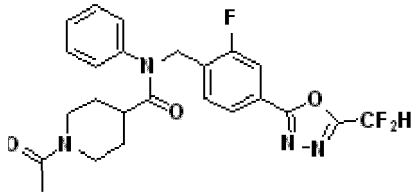
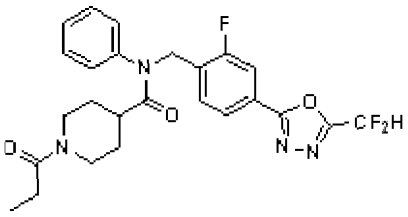
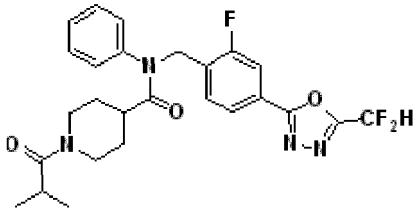
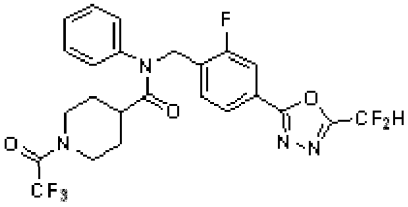
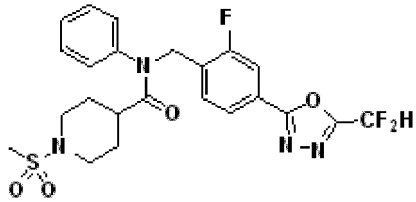
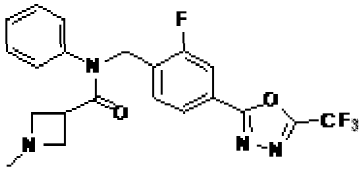
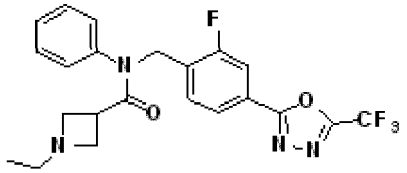
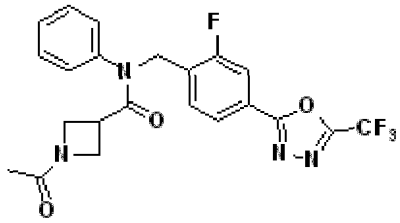
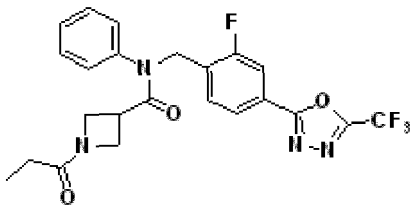
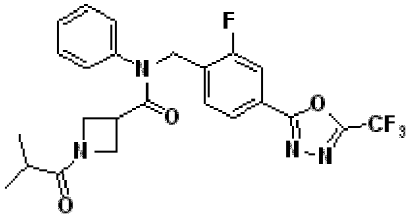
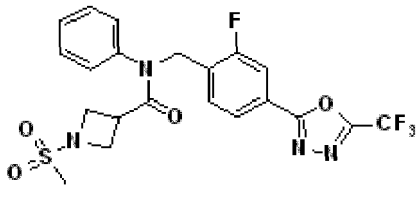
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
11	11137		12	11138	
13	11139		14	11140	
15	11141		16	11142	
17	11143		18	11157	
19	11158		20	11159	
21	11160		22	11161	
23	11162		24	11163	

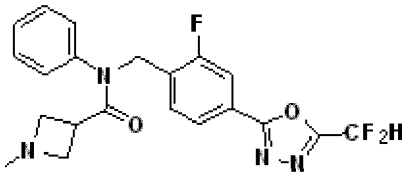
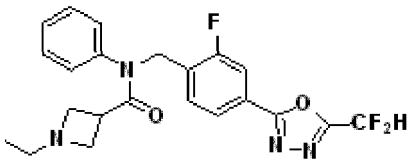
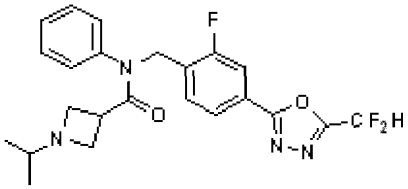
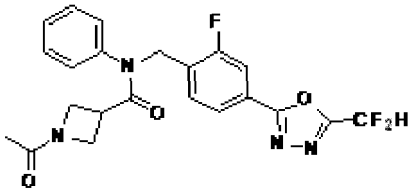
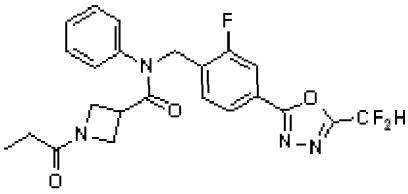
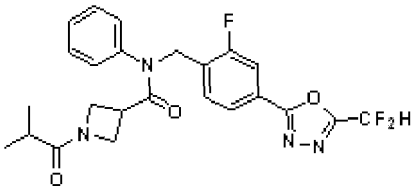
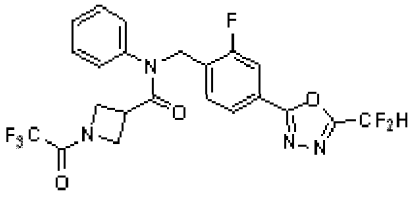
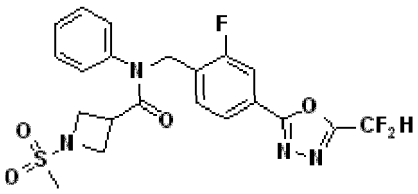
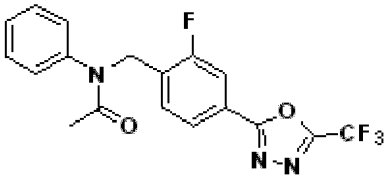
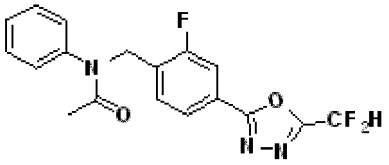
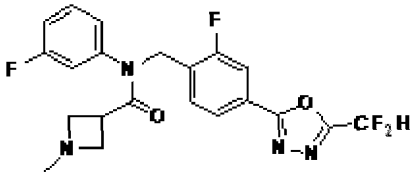
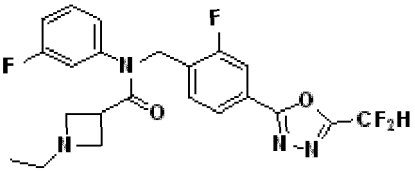
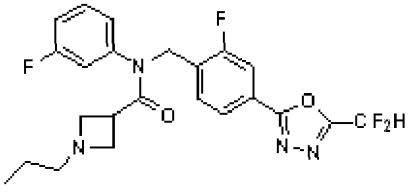
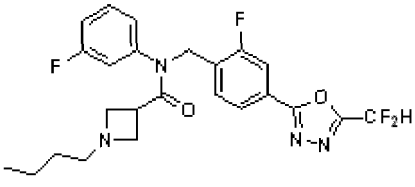
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
25	11164		26	11165	
27	11166		28	11187	
29	11188		30	11189	
31	11200		32	11201	
33	11202		34	11203	
35	11204		36	11205	
37	11206		38	11207	

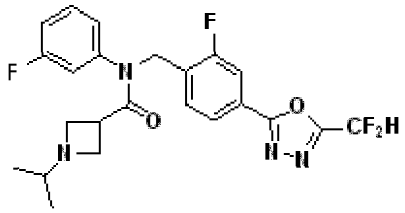
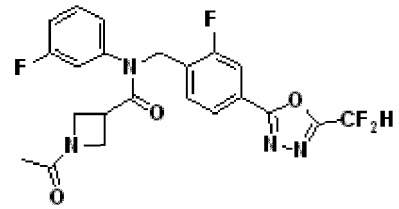
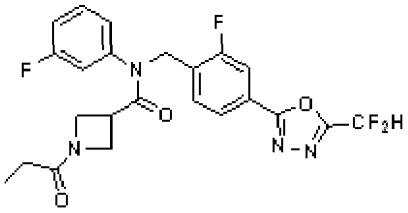
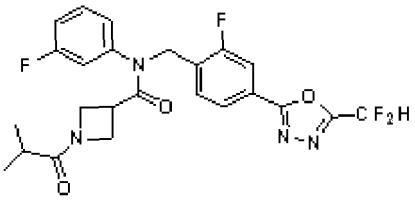
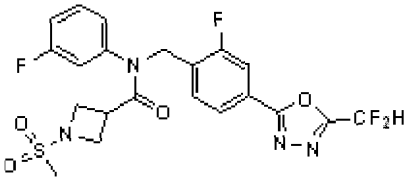
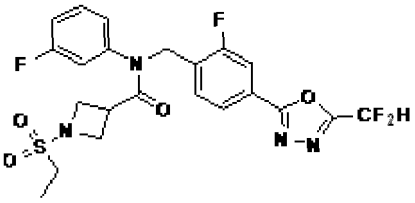
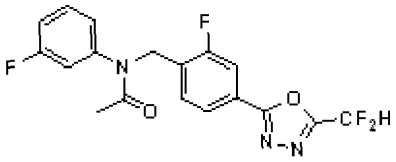
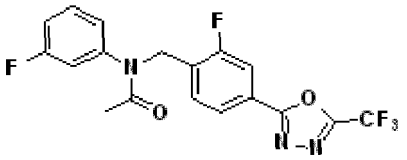
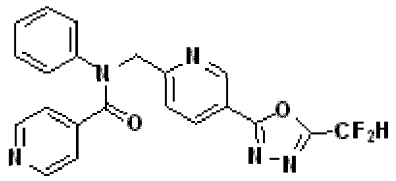
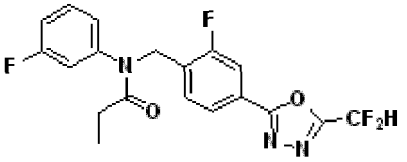
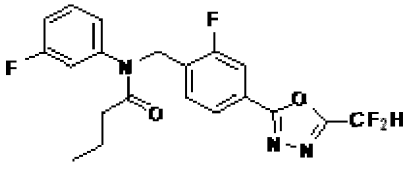
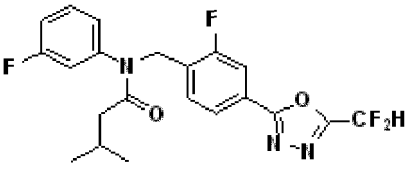
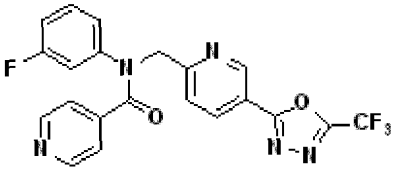
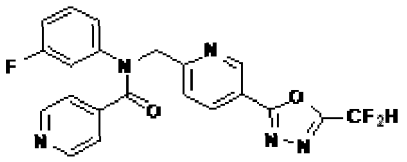
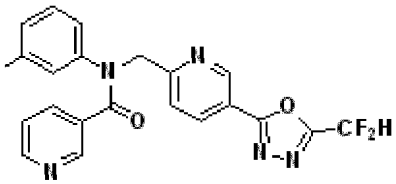
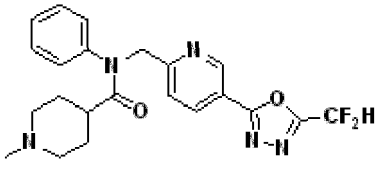
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
39	11208		40	11209	
41	11210		42	11211	
43	11212		44	11213	
45	11214		46	11215	
47	11232		48	11233	
49	11234		50	11235	
51	11236		52	11237	

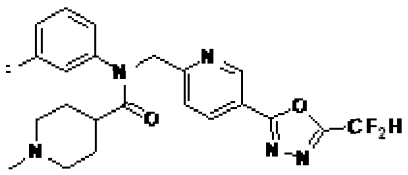
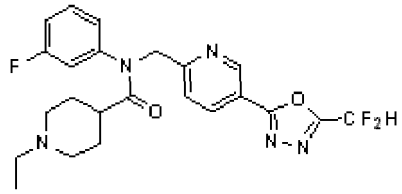
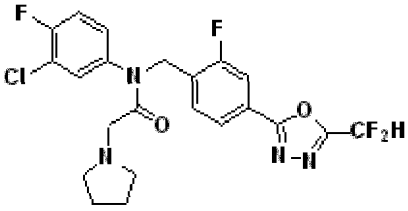
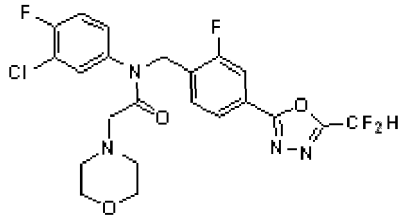
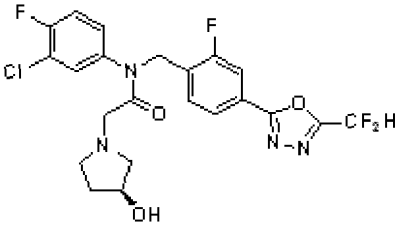
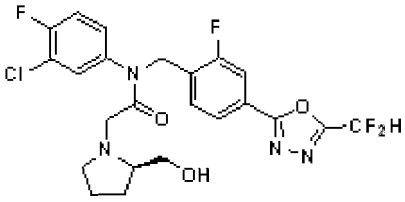
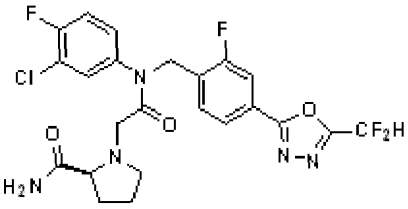
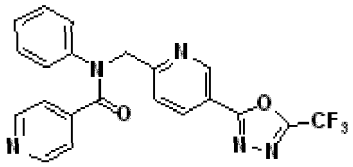
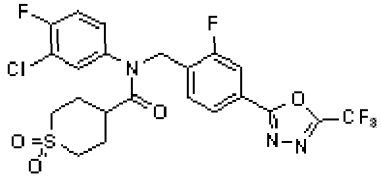
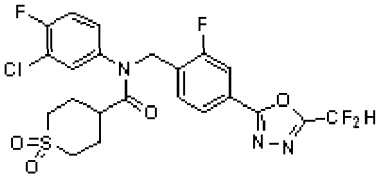
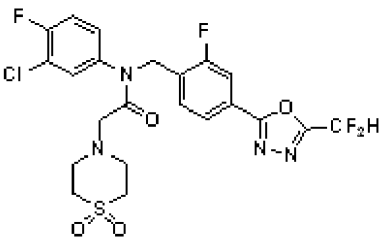
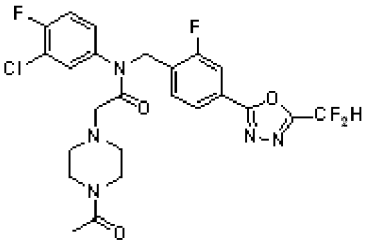
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
53	11238		54	11239	
55	11240		56	11241	
57	11242		58	11243	
59	11244		60	11245	
61	11246		62	11247	
63	11325		64	11326	
65	11327		66	11328	

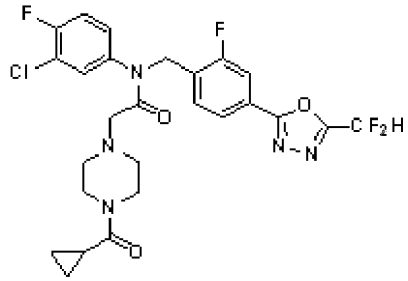
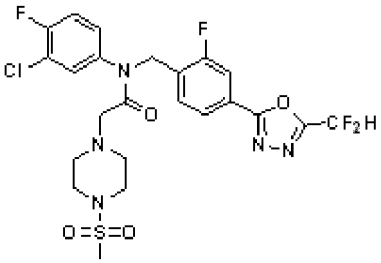
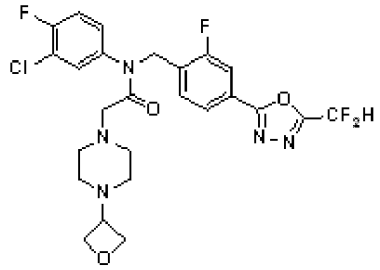
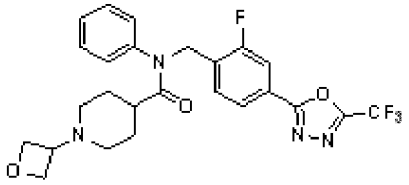
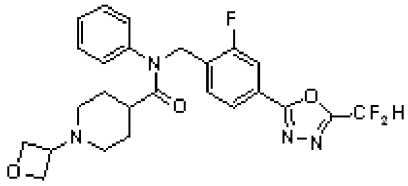
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
67	11329		68	11330	
69	11331		70	11332	
71	11333		72	11334	
73	11339		74	11340	
75	11341		76	11356	
77	11357		78	11358	
79	11359		80	11360	
81	11376		82	11414	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
83	11418		84	11419	
85	11534		86	11535	
87	11536		88	11537	
89	11538		90	11584	
91	11602		92	11603	
93	11610		94	11611	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
95	11612		96	11613	
97	11614		98	11621	
99	11622				

Preferentemente, los compuestos representados por la fórmula I, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en los compuestos 11110, 11189, 11233, 11237, 11238, 11239, 11240, 11241, 11242, 11243, 11245, 11327, 11332, 11333, 11334, 11339, 11341, 11359, 11360, 11376, 11414, 11418 y 11419. Más preferentemente, los compuestos representados por la fórmula I, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en los compuestos 11189, 11233, 11239, 11241, 11242, 11243, 11333, 11334, 11341, 11359, 11360, 11376, 11414, 11418 y 11419.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal que se usa generalmente en el campo farmacéutico. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin limitación, sales con iones inorgánicos como calcio, potasio, iones sodio o magnesio, sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido brómico, ácido yódico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, sales con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vaníllico, ácido clorhídrico o similares, sales con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalenosulfónico, sales con aminoácidos, tales como glicina, arginina o lisina, y sales con aminas, tales como trimetilamina, trietilamina, amoniaco, piridina o picolina.

En la presente divulgación, las sales preferidas incluyen clorhidrato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, citrato, bromato, maleato o tartrato y los ejemplos preferidos de dichos compuestos incluyen 11022, 11136 y 11137 como se desvelan en el presente documento.

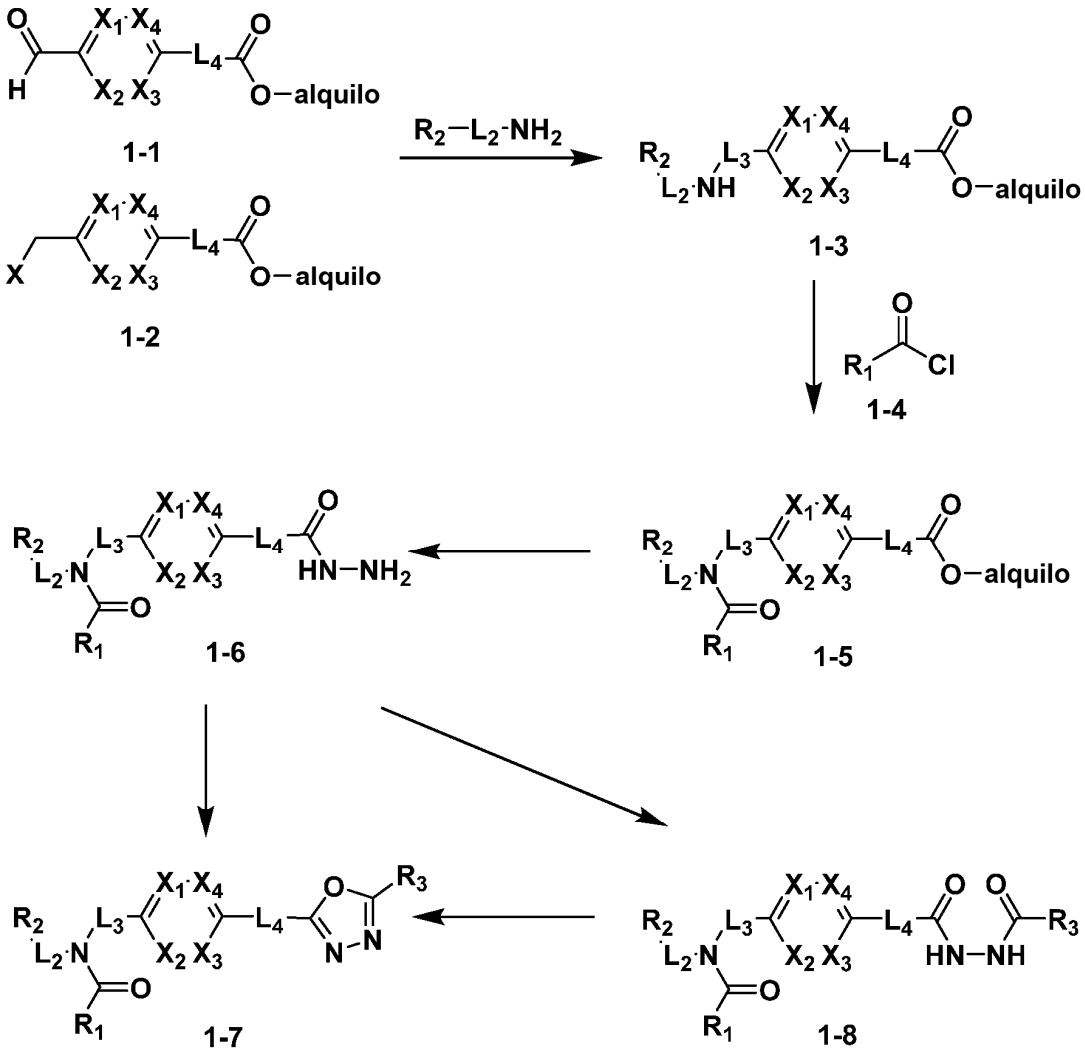
Los compuestos representados por la fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto, pueden existir en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los compuestos de fórmula I pueden separarse en dichos isómeros mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía en columna o HPLC. Como alternativa, pueden sintetizarse estereoisómeros de los compuestos de fórmula I mediante síntesis estereoespecífica, usando materiales de partida ópticamente puros y/o reactivos de configuración conocida.

Métodos para preparación de compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida

La presente divulgación proporciona métodos para la preparación de los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida presentados por la fórmula I, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Métodos preferidos para la preparación de los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida presentados por la fórmula I, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son como se muestran en los esquemas de reacción 1 a 5 a continuación, y también incluyen modificaciones evidentes para los expertos en la materia.

[Esquema de reacción 1]

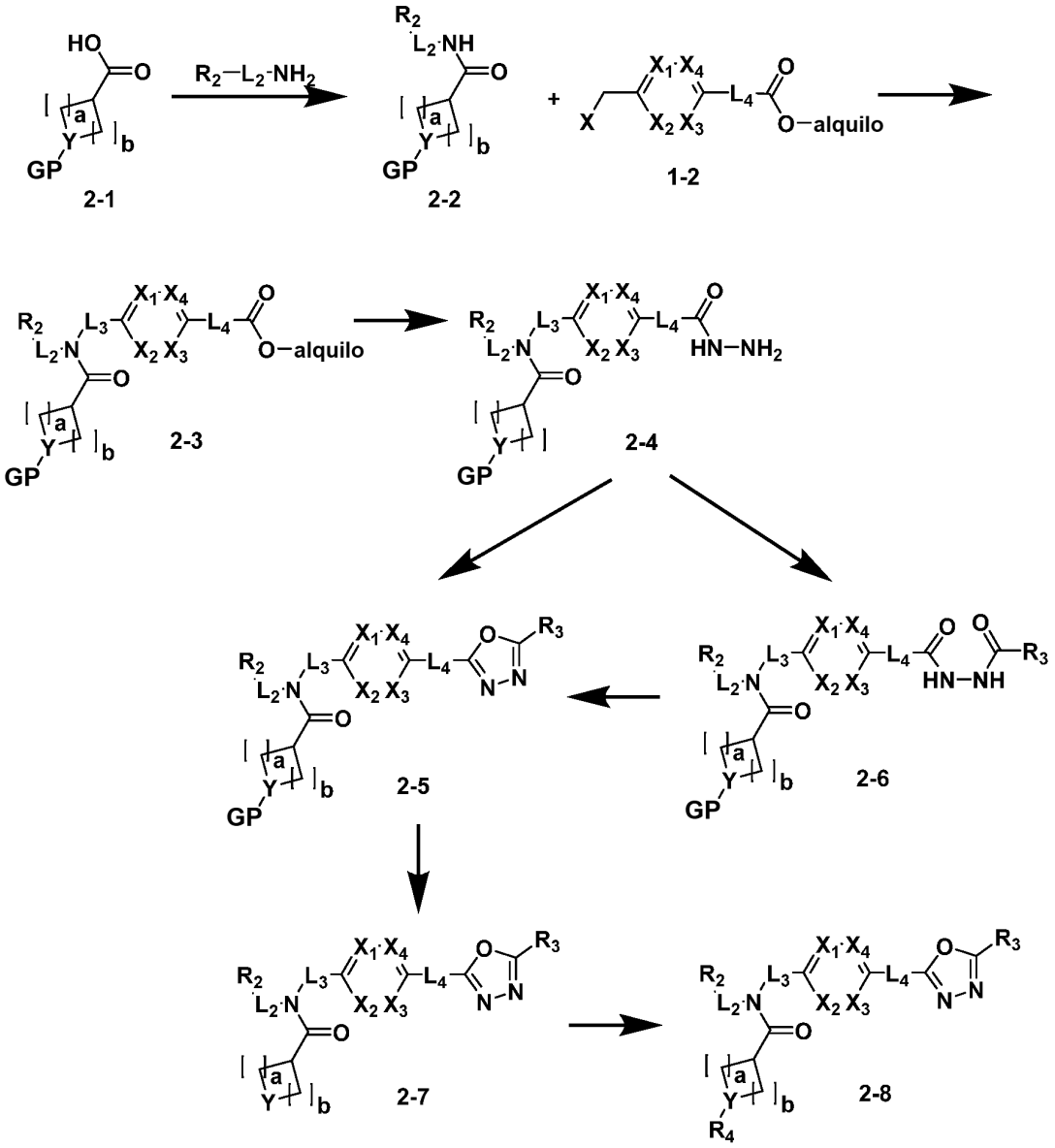


El esquema de reacción 1 anterior muestra un método para la síntesis de compuestos que tienen una estructura de amida. Como se muestra en el esquema de reacción 1, se somete un compuesto de fórmula 1-1 a aminación reductora con un compuesto de amina o se somete un compuesto de fórmula 1-2 a una reacción de sustitución con un compuesto de amina, preparando de este modo un compuesto de fórmula 1-3. El compuesto de fórmula 1-3 se hace reaccionar con un cloruro de acilo de fórmula 1-4 para sintetizar un compuesto de fórmula 1-5, que a continuación se hace reaccionar con hidrazina, preparando de este modo un compuesto de fórmula 1-6. El compuesto de fórmula 1-6 se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético o anhídrido difluoroacético para producir un compuesto de fórmula 1-7. Cuando se obtiene un compuesto de fórmula 1-8 en el que no se forma un anillo de oxadiazol, se hace reaccionar con 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess) para obtener un compuesto de fórmula 1-8.

Son compuestos que se sintetizan de acuerdo con el esquema de reacción 1 los compuestos **11022, 11105, 11106, 11107, 11108, 11109, 11110, 11188, 11189, 11246, 11247, 11339, 11340, 11341, 11356, 11357, 11358, 11359,**

11360, 11376 y 11584.

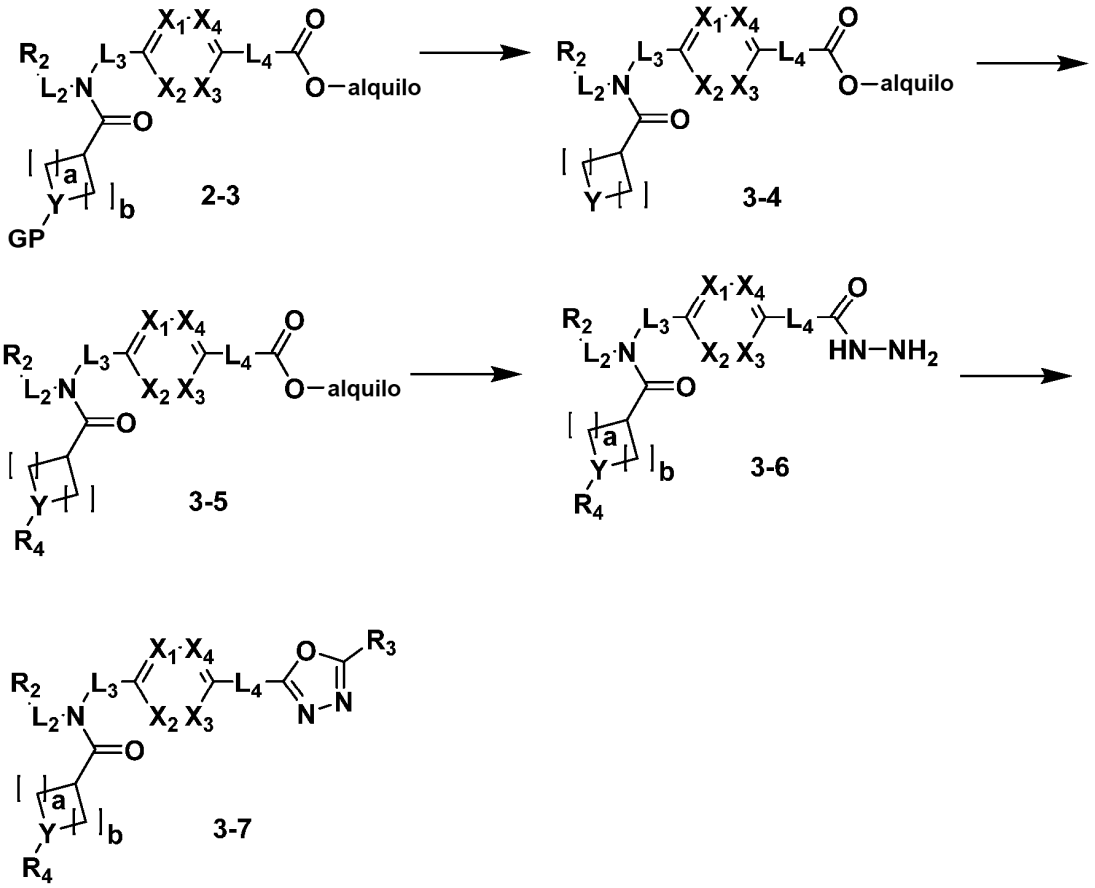
[Esquema de reacción 2]



El esquema de reacción 2 anterior muestra un método para la síntesis de compuestos que tienen una estructura de heterocicloalquil amida. Como se muestra en el esquema reacción 2, un compuesto de fórmula 2-1 se hace reaccionar con un compuesto de amina para sintetizar un compuesto de fórmula 2-2, que a continuación se somete a una reacción de sustitución, sintetizando de este modo un compuesto de fórmula 2-3. El compuesto de fórmula 2-3 se hace reaccionar con hidrazina para producir un compuesto de fórmula 2-4. El compuesto de fórmula 2-4 se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético o anhídrido difluoroacético para producir un compuesto de fórmula 2-5. Cuando se obtiene un compuesto de fórmula 2-6 en el que no se forma un anillo de oxadiazol, se hace reaccionar con 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess) o cloruro de metanosulfonilo para obtener un compuesto de fórmula 2-5, que después se desprotege, produciendo de este modo un compuesto de fórmula 2-7. El compuesto de fórmula 2-7 se hace reaccionar con aldehído, cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo, anhídrido acético, oxetan-3-ona o similares, sintetizando de este modo un compuesto de fórmula 2-8.

Son compuestos que se sintetizan de acuerdo con el esquema de reacción 2 anterior los compuestos **11134, 11135, 11136, 11137, 11138, 11139, 11140, 11141, 11142, 11143, 11157, 11158, 11159, 11160, 11161, 11162, 11163, 11164, 11165, 11166, 11187, 11200, 11201, 11202, 11203, 11204, 11205, 11206, 11207, 11208, 11209, 11210, 11211, 11212, 11213, 11214, 11215, 11232, 11233, 11234, 11235, 11236, 11237, 11238, 11239, 11240, 11241, 11242, 11243, 11244, 11245, 11325, 11326, 11327, 11328, 11329, 11330, 11331, 11332, 11333, 11334, 11621** y **11622.**

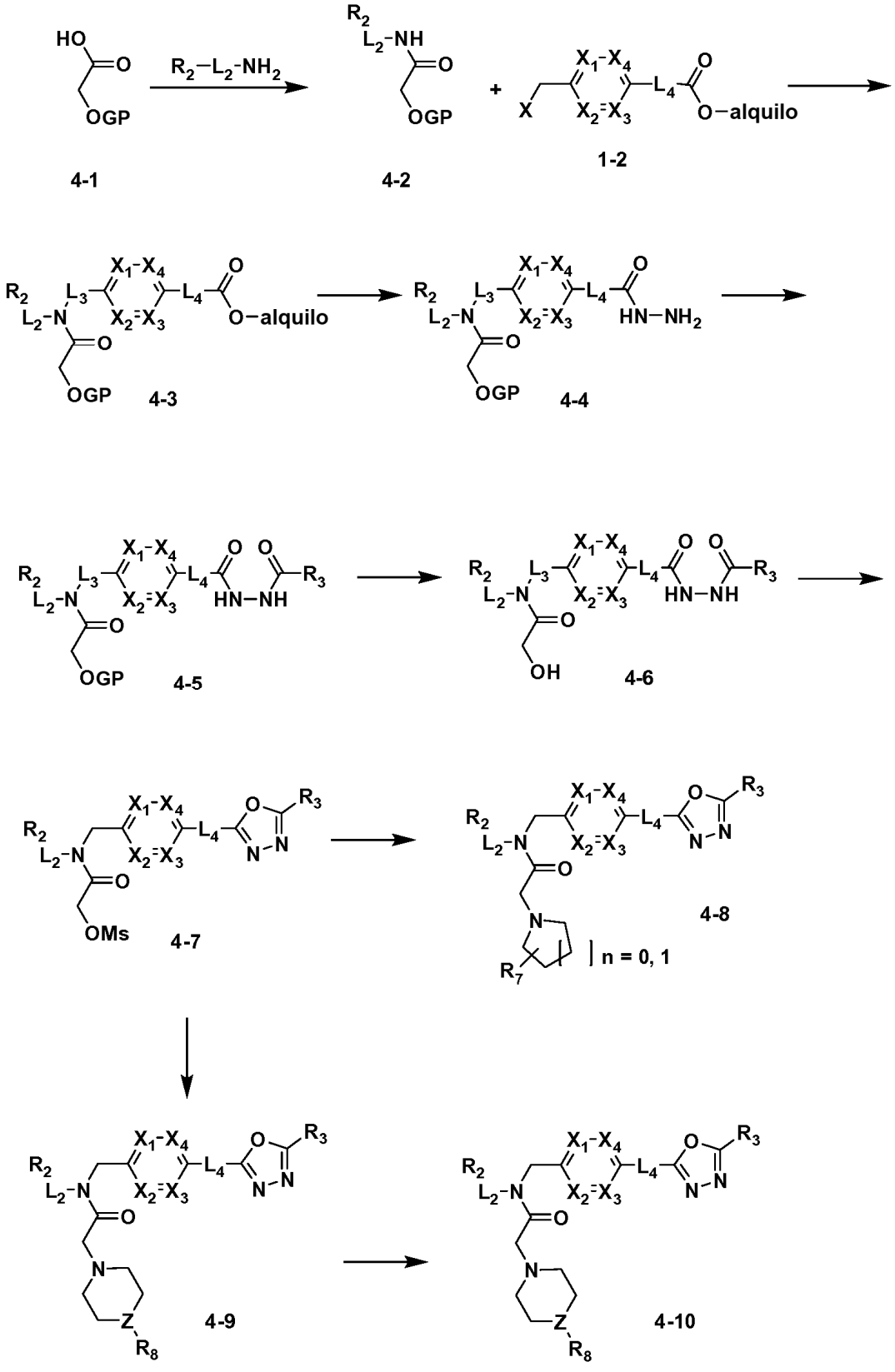
[Esquema de reacción 3]



El esquema de reacción 3 anterior muestra un método para la síntesis de compuestos que tienen una estructura de heterocicloalquil amida. Como se muestra en el esquema reacción 3, un compuesto de fórmula 2-3 se desprotege para producir un compuesto de fórmula 3-4, que a continuación se somete a aminación reductora, preparando de este modo un compuesto de fórmula 3-5. El compuesto de fórmula 3-5 se hace reaccionar con hidrazina para producir un compuesto de fórmula 3-6. El compuesto de fórmula 3-6 se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético o anhídrido difluoroacético para sintetizar un compuesto de fórmula 3-8.

Son compuestos que se sintetizan de acuerdo con el esquema de reacción 3 anterior los compuestos **11414, 11418 y 11419.**

[Esquema de reacción 4]

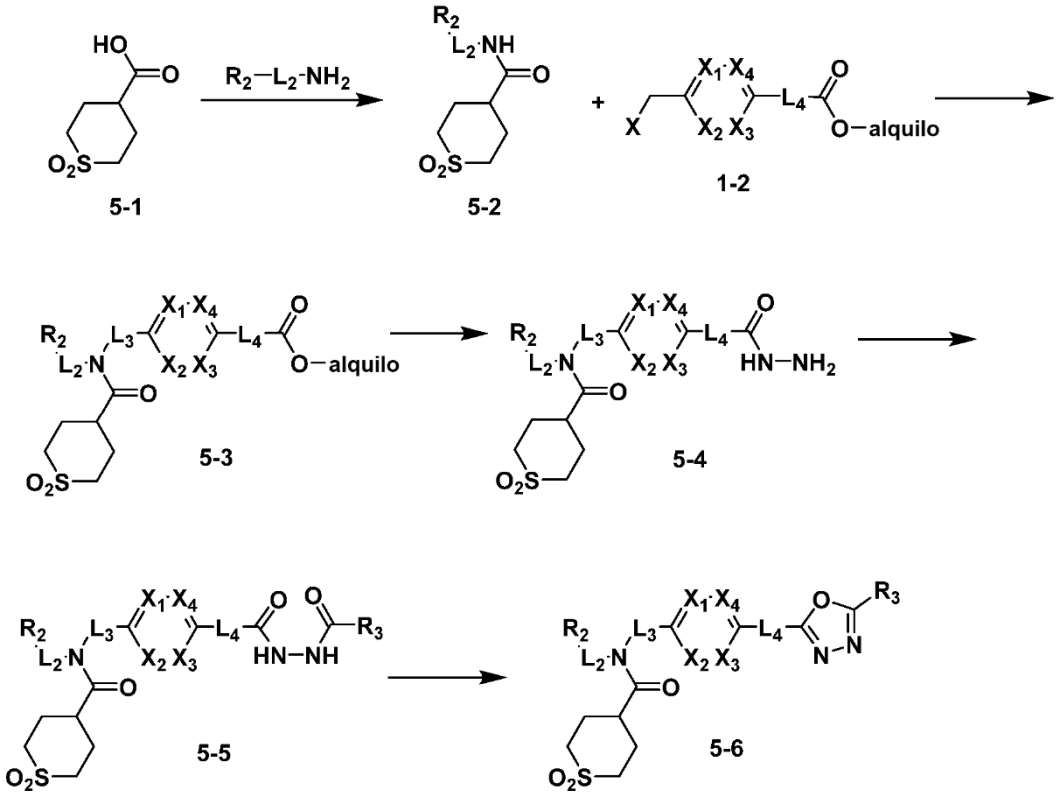


El esquema de reacción 4 anterior muestra un método para la síntesis de compuestos que tienen una estructura de heterocicloalquil amida. Como se muestra en el esquema reacción 4, un compuesto de fórmula 4-1 se hace reaccionar con un compuesto de amina para obtener un compuesto de fórmula 4-2, que a continuación se somete a una reacción

de sustitución, sintetizando de este modo un compuesto de fórmula 4-3. El compuesto de fórmula 4-3 se hace reaccionar con hidrazina para producir un compuesto de fórmula 4-4. El compuesto de fórmula 4-4 se hace reaccionar con anhídrido difluoroacético para sintetizar un compuesto de fórmula 4-5. El compuesto de fórmula 4-5 se desprotege para obtener un compuesto de fórmula 4-6, que a continuación se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, preparando de este modo un compuesto de fórmula 4-7. El compuesto de fórmula 4-7 se hace reaccionar con cicloamina sustituida para producir un compuesto de fórmula 4-8. Además, el compuesto de fórmula 4-7 se hace reaccionar con derivado de morfolina, tiomorfolina o piperazina para sintetizar un compuesto de fórmula 4-9. Cuando el producto es una piperizina sustituida, se hace reaccionar con cloruro de sulfonilo, anhídrido acético u oxetan-3-ona para producir un compuesto de fórmula 4-10.

Son compuestos que se sintetizan de acuerdo con el esquema de reacción 4 anterior los compuestos **11534, 11535, 11536, 11537, 11538, 11610, 11611, 11612, 11613** y **11614.**

[Esquema de reacción 5]



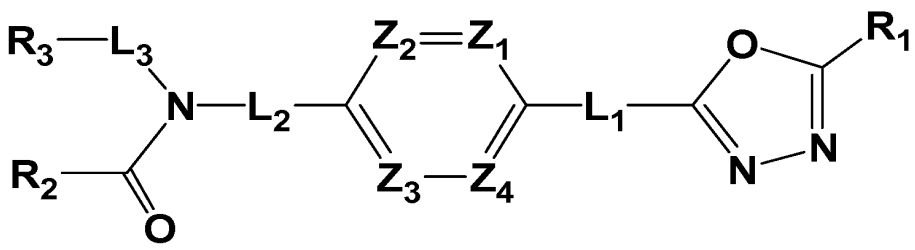
El esquema de reacción 5 anterior muestra un método para la síntesis de compuestos que tienen una estructura de heterocicloalquil amida. Como se muestra en el esquema reacción 5, un compuesto de fórmula 5-1 se hace reaccionar con un compuesto de amina para obtener un compuesto de fórmula 5-2, que a continuación se somete a una reacción de sustitución para obtener un compuesto de fórmula 5-3. El compuesto de fórmula 5-3 se hace reaccionar con hidrazina para producir un compuesto de fórmula 5-4. El compuesto de fórmula 5-4 se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético o anhídrido difluoroacético para sintetizar un compuesto de fórmula 5-5, que a continuación se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, sintetizando de este modo un compuesto de fórmula 5-6.

Son compuestos que se sintetizan de acuerdo con el esquema de reacción 5 anterior los compuestos **11602** y **11603.**

<u>Composiciones que comprenden compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida, el uso de los mismos y el método para tratar enfermedades usando los mismos</u>

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades asociadas a actividad de histona desacetilasa 6 (HDAC6), que contiene, como principio activo, un compuesto representado por la siguiente fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula I]



en donde la fórmula I es como se ha definido anteriormente.

La composición farmacéutica según la presente divulgación exhibe un efecto notable en la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas a actividad de histona desacetilasa 6 inhibiendo selectivamente histona desacetilasa 6.

Las enfermedades asociadas a la actividad de histona desacetilasa 6 incluyen enfermedades infecciosas, tales como enfermedad por priones; neoplasias, tales como tumores benignos (por ejemplo, síndrome mielodisplásico) o tumores malignos (por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer de próstata, carcinoma urotelial, cáncer de mama, melanoma, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer oral o glioma); endocrino, enfermedades nutricionales y metabólicas tales como enfermedad de Wilson, amiloidosis o diabetes; trastornos mentales o del comportamiento, tales como depresión o síndrome de Rett y similares; trastornos neurológicos, tales como atrofia del sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinal (AME), ataxia espinocerebelar (SCA)), enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), trastornos del movimiento (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), neuropatía (por ejemplo, neuropatía hereditaria (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth)), neuropatía esporádica, neuropatía inflamatoria, neuropatía inducida por fármacos), enfermedades de las neuronas motoras (esclerosis lateral amiotrófica (ELA)) o enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (por ejemplo, esclerosis múltiple (EM)) y similares; enfermedades del ojo y anexos, tales como uveítis; enfermedades cardiovasculares, tales como fibrilación auricular o ictus y similares; enfermedades respiratorias, tales como asma; enfermedades digestivas, tales como enfermedad del hígado alcohólico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o enfermedad intestinal ulcerosa y similares; enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo, tales como psoriasis; enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo, tales como artritis reumatoide, artrosis o lupus eritematoso sistémico (LES) y similares; o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas, tales como enfermedad del riñón poliquístico autosómica dominante, así como trastornos o enfermedades asociados a la función anormal de histona desacetilasa.

La sal farmacéuticamente aceptable es como se ha descrito anteriormente con respecto a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por fórmula I según la presente divulgación.

Para la administración, la composición farmacéutica según la divulgación puede contener además al menos un transportador farmacéuticamente aceptable además del compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El vehículo farmacéuticamente aceptable que se usa en la presente divulgación puede ser al menos uno de solución salina fisiológica, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol, y una mezcla de dos o más de los mismos. Si fuera necesario, la composición puede contener otros aditivos convencionales tales como un antioxidante, un tampón o un agente bacteriostático. Además, la composición puede formularse en formulaciones inyectables tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos usando un diluyente, un agente dispersante, también se puede incluir un tensioactivo, un aglutinante y un lubricante. De este modo, la composición de la presente divulgación puede estar en forma de parches, líquidos, píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos, supositorios, etc. Estas formulaciones se pueden preparar por métodos convencionales que se usan para la formulación en la técnica o por el método divulgado en Remington's Pharmaceutical Science (última edición), Mack Publishing Company, Easton PA y se pueden preparar dependiendo de las enfermedades o los componentes.

La composición farmacéutica de la presente divulgación puede administrarse por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal o por vía tópica) dependiendo del uso previsto. La dosis de la composición farmacéutica varía dependiendo del peso del paciente, edad, sexo, las condiciones de salud y la dieta, el tiempo de administración, el modo de administración, la tasa de excreción, la gravedad de la enfermedad y similares. La dosificación diaria del compuesto de fórmula I según la presente divulgación puede ser aproximadamente 1 a 1000 mg/kg, preferentemente 5 a 100 mg/kg, y puede administrarse una vez a varias veces a día.

La composición farmacéutica de la presente divulgación también puede contener, además del compuesto representado por fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o

más principios activos que muestran una eficacia médica idéntica o similar al mismo.

La presente divulgación también proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada a la actividad de la histona desacetilasa 6, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto representado por la fórmula I, que es eficaz para la prevención o el tratamiento de las enfermedades asociadas a la actividad de histona desacetilasa 6.

La presente divulgación también proporciona un método de inhibición selectiva de HDAC6, que comprende administrar el compuesto de fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a mamíferos, incluyendo seres humanos.

El método para prevenir o tratar enfermedades asociadas a la actividad de histona desacetilasa 6 según la presente divulgación incluye inhibir o evitar la enfermedad, así como abordar la enfermedad en sí, antes de la aparición de síntomas mediante la administración del compuesto representado por la fórmula I. En el tratamiento de enfermedades, la magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un principio activo particular variará según la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección y también puede variar según la vía por la que se administre el principio activo. La dosis y la frecuencia de dosis también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Los expertos en la materia pueden seleccionar fácilmente pautas posológicas adecuadas tomando en consideración debidamente estos factores. Además, el método para prevenir o tratar enfermedades asociadas a la actividad de histona desacetilasa 6 según la presente divulgación puede comprender además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo adicional útil para el tratamiento de la enfermedad, junto con el compuesto representado por la fórmula I, en el que el agente activo adicional puede mostrar un efecto sinérgico con el compuesto de fórmula I o un efecto auxiliar.

La presente divulgación también pretende proporcionar el uso del compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades asociadas a la actividad de histona desacetilasa 6. Para la preparación del medicamento, el compuesto representado por fórmula I puede mezclarse con un adyuvante, diluyente, vehículo o similares farmacéuticamente aceptable, y combinarse con otros agentes activos de modo que los principios activos de modo que los principios activos puedan tener efectos sinérgicos.

Los particulares mencionados en el uso, composición y método de tratamiento de la presente divulgación pueden combinarse apropiadamente a no ser que se contradigan entre sí.

[Efectos ventajosos]

Los compuestos representados por la fórmula I según la presente divulgación, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden inhibir de manera selectiva a HDAC6 y por lo tanto, presentan excelentes efectos en la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de histona desacetilasa 6.

[Modo para la divulgación]

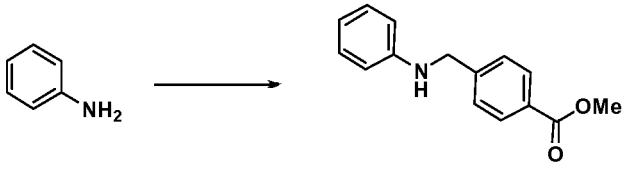
En lo sucesivo en el presente documento, la presente divulgación se describirá en más detalle con referencia a ejemplos y ejemplos experimentales. Sin embargo, estos ejemplos son con fines ilustrativos solamente y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación.

<u>Preparación de compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida</u>

Los métodos específicos para preparar los compuestos de fórmula I son los siguientes.

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 11022, N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)isonicotinamida

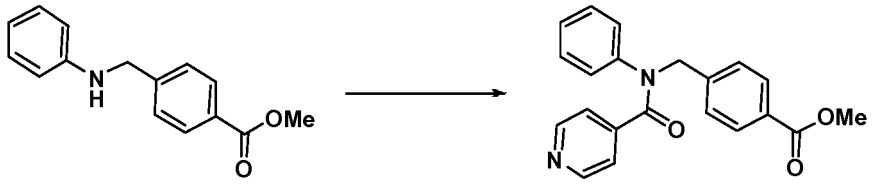
[Etapa 1] Síntesis de 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo



Se disolvieron anilina (1,961 ml, 21,475 mmol), 4-formilbenzoato de metilo (4,230 g, 25,770 mmol) y ácido acético

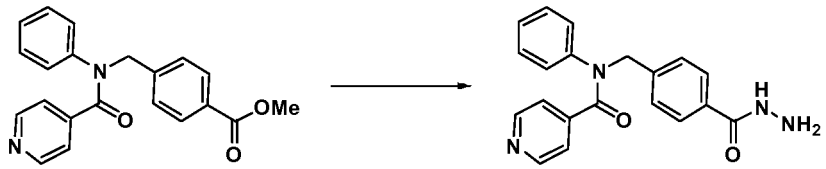
(0,614 ml, 10,738 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y la solución se agitó a 0 ºC durante 10 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,828 g, 32,213 mmol) a la solución agitada, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,730 g, 91,3 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de 4-((N-fenilisonicotinamido)metil)benzoato de metilo



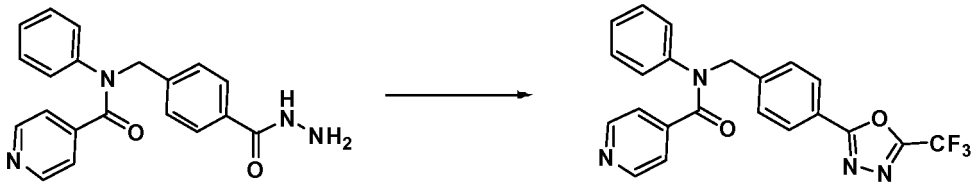
Se disolvieron 4-((fenilamino)metil)benzoato (0,150 g, 0,622 mmol) sintetizado en la etapa 1, clorhidrato de cloruro de isonicotinoílo (0,221 g, 1,243 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,194 ml, 1,243 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,179 g, 83,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilisonicotinamida



Se mezclaron 4-((N-fenilisonicotinamido)metil)benzoato de metilo (0,179 g, 0,517 mmol) sintetizado en la etapa 2 e hidrato de hidrazina (0,488 ml, 10,335 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 120 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,134 g, 74,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

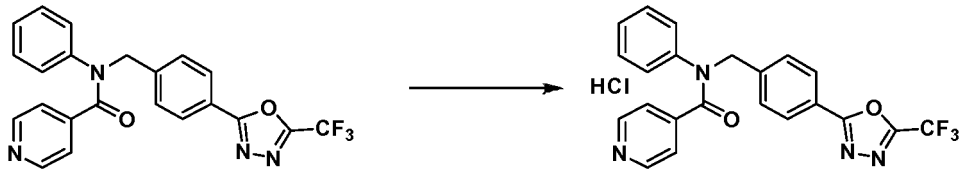
[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11022



Se disolvieron N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilisonicotinamida (0,105 g, 0,303 mmol) sintetizada en la etapa 3, anhídrido trifluoroacético (0,051 ml, 0,364 mmol) y trietilamina (0,084 ml, 0,606 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 26,1 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz), 8,06 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,49 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,28 - 7,14 (m, 5H), 6,98 - 6,82 (m, 2H), 5,17 (d, 2H, *J* = 19,0 Hz); **EMBR** (EN) m/z 425,2 (M^++1).

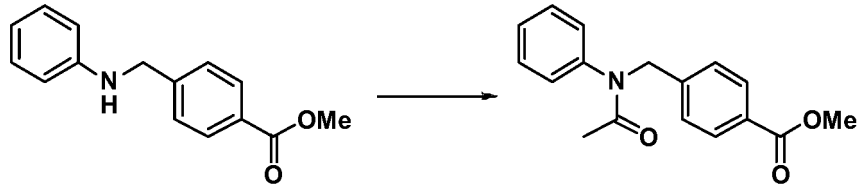
[Etapa 5] Síntesis del clorhidrato del compuesto 11022



Se disolvió N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadizol-2-il)bencil)isonicotinamida (0,100 g, 0,236 mmol) sintetizada en la etapa 4, en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico (solución 1,00 M en acetato de etilo, 0,259 ml, 0,259 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió acetato de etilo (2 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con solución de acetato de etilo y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,108 g, 99,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

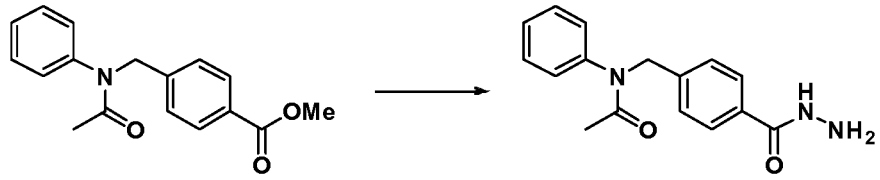
Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 11105, N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)acetamida

[Etapa 1] Síntesis de 4-((N-fenilacetamido)metil)benzoato de metilo



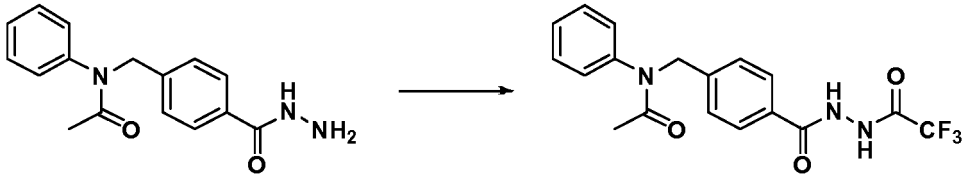
Se disolvieron 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo (0,200 g, 0,829 mmol) y diisopropiletilamina (0,290 ml, 1,658 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,088 ml, 1,243 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,220 g, 93,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 2] Síntesis de N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilacetamida



Se mezclaron 4-((N-fenilacetamido)metil)benzoato de metilo (0,220 g, 0,776 mmol) sintetizado en la etapa 1 e hidrato de hidrazina (0,733 ml, 15,530 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 120 ºC durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,145 g, 65,9 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

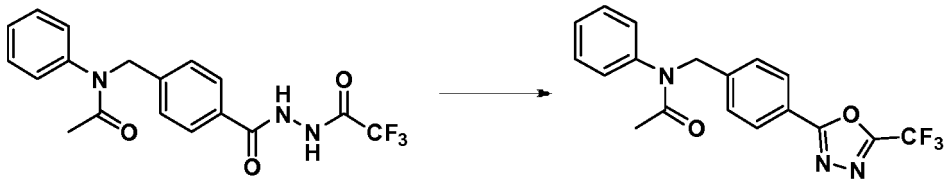
[Etapa 3] Síntesis de N-fenil-N-(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil) bencil)acetamida



Se disolvieron N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilacetamida (0,145 g, 0,512 mmol) sintetizada en la etapa 2 y trietil-

amina (0,142 ml, 1,024 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,087 ml, 0,614 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,180 g, 92,7 %, sólido espumoso de color amarillo).

[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11105

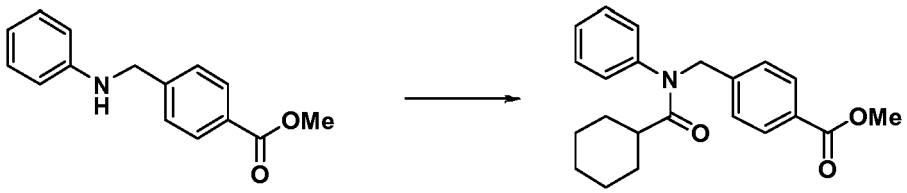


Se mezclaron N-fenil-N-(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)acetamida (0,180 g, 0,475 mmol) sintetizada en la etapa 3 y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,170 g, 0,712 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,088 g, 51,3 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 - 7,13 (m, 5H), 7,02 (dd, 2H, *J* = 7,8, 1,5 Hz), 4,98 (s, 2H), 1,93 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 362,3 (M++1).

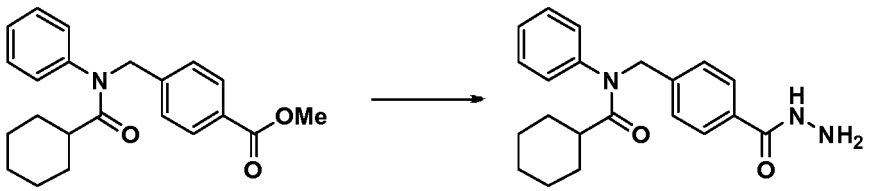
Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 11106, N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)ciclohexanocarboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 4-((N-fenilciclohexanocarboxamido)metil)benzoato



Se disolvieron 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo (0,200 g, 0,829 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,290 ml, 1,658 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,166 ml, 1,243 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,285 g, 97,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

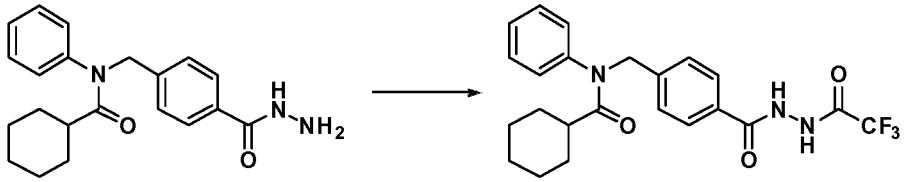
[Etapa 2] Síntesis de N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilciclohexanocarboxamida



Se mezclaron 4-((N-fenilciclohexanocarboxamido)metil)benzoato (0,285 g, 0,811 mmol) sintetizado en la etapa 1 e hidrato de hidrazina (0,766 ml, 16,219 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 120 ºC durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de

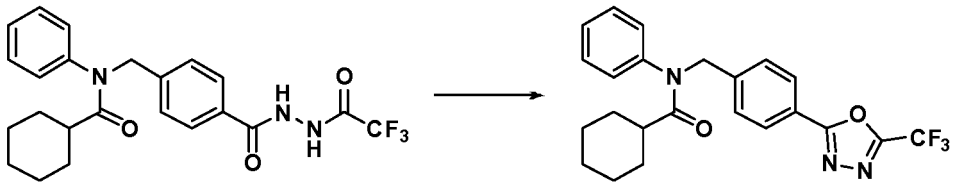
metileno = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,239 g, 83,9 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de N-fenil-N-(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)ciclohexanocarboxamida



Se disolvieron N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilciclohexanocarboxamida (0,239 g, 0,680 mmol) sintetizada en la etapa 2 y trietilamina (0,189 ml, 1,360 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,115 ml, 0,816 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,300 g, 98,6 %, sólido espumoso de color blanco).

[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11106

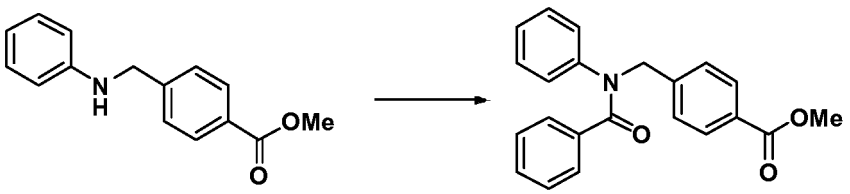


Se mezclaron N-fenil-N-(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)ciclohexanocarboxamida (0,300 g, 0,670 mmol) sintetizada en la etapa 3 y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,240 g, 1,006 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,096 g, 33,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,44 - 7,31 (m, 5H), 7,07 (ddd, 2H, *J* = 60,8, 5,1, 4,6 Hz), 4,94 (s, 2H), 2,18 (ddd, 1H, *J* = 11,4, 7,3, 3,1 Hz), 1,74 - 1,48 (m, 7H), 1,32 - 1,08 (m, 1H), 1,08 - 0,40 (m, 2H); **EMBR** (EN) m/z 430,3 (M^++1).

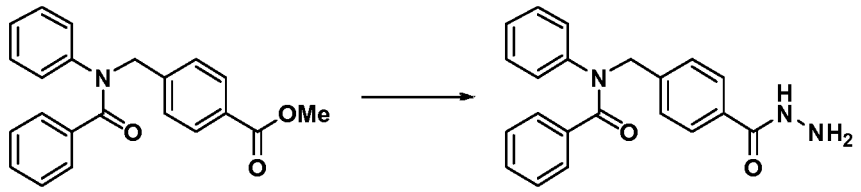
Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 11107, N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)benzamida

[Etapa 1] Síntesis de 4-((N-fenilbenzamido)metil)benzoato de metilo



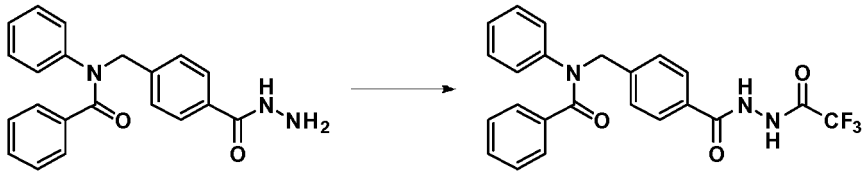
Se disolvieron 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo (0,200 g, 0,829 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,290 ml, 1,658 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de benzoílo (0,175 g, 1,243 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,264 g, 92,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 2] Síntesis de N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilbenzamida



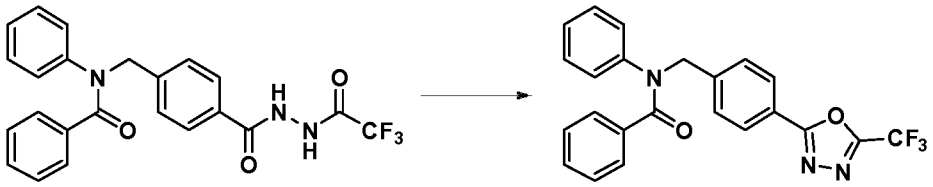
Se mezclaron 4-((N-fenilbenzamido)metil)benzoato de metilo (0,264 g, 0,764 mmol) sintetizado en la etapa 1 e hidrato de hidrazina (0,722 ml, 15,287 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 120 ºC durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,222 g, 84,1 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de N-fenil-N-(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)benzamida



Se disolvieron N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilbenzamida (0,364 g, 1,054 mmol) sintetizada en la etapa 2 y trietilamina (0,292 ml, 2,108 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,178 ml, 1,265 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,450 g, 96,7 %, sólido espumoso de color blanco).

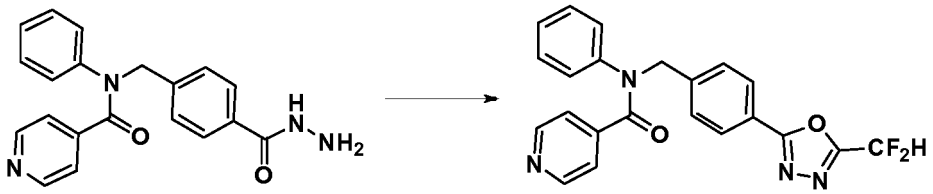
[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11107



Se mezclaron N-fenil-N-(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)benzamida (0,450 g, 1,019 mmol), sintetizada en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,364 g, 1,529 mmol), en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,250 g, 57,9 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,54 (t, 2H, *J* = 9,9 Hz), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,06 (m, 6H), 6,95 (dd, 2H, *J* = 10,5, 9,1 Hz), 5,23 (s, 2H); **EMBR** (EN) m/z 430,3 (M^++1)

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 11108, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilisonicotinamida

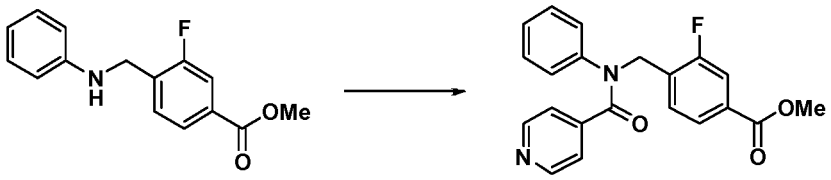


Se disolvieron N-(4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilisonicotinamida (0,200 g, 0,577 mmol) sintetizada en la etapa 3 del Ejemplo 1, anhídrido 2,2-difluoroacético (0,075 ml, 0,693 mmol) y trietilamina (0,160 ml, 1,155 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 80 ºC durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,158 g, 67,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 8,06 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,47 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,19 (d, 5H, *J* = 5,1 Hz), 7,02 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz), 6,90 (d, 3H, *J* = 5,8 Hz), 5,19 (s, 2H); **EMBR** (EN) m/z 407,3 (M^++1).

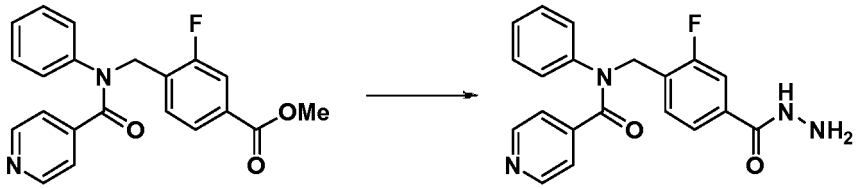
Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 11109, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilisonicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de 3-fluoro-4-((N-fenilisonicotinamido)metil)benzoato de metilo



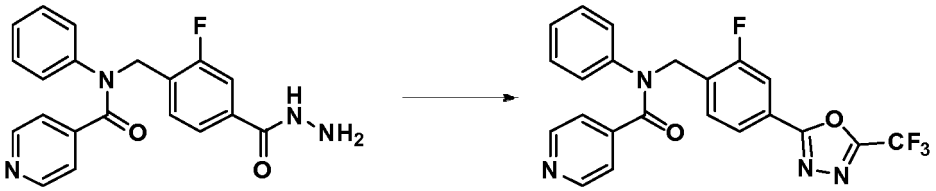
Se disolvieron 3-fluoro-4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo (0,640 g, 2,468 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,638 g, 4,937 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió clorhidrato de cloruro de isonicotinoílo (0,879 g, 4,937 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,840 g, 93,4 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

[Etapa 2] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilisonicotinamida



Se mezclaron 3-fluoro-4-((N-fenilisonicotinamido)metil)benzoato (0,840 g, 2,305 mmol) sintetizado en la etapa 1 e hidrato de hidrazina (2,177 ml, 46,106 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 120 ºC durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,814 g, 96,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis del compuesto 11109



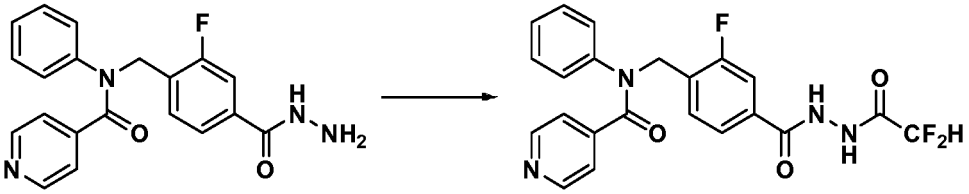
Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilisonicotinamida (0,100 g, 0,274 mmol) sintetizada en la etapa 2 y trietilamina (0,076 ml, 0,549 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,046 ml, 0,329 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción,

seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 49,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 2H), 7,89 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,4 Hz), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,29 - 7,03 (m, 5H), 7,03 - 6,89 (m, 2H), 5,27 (s, 2H); **EMBR** (EN) m/z 443,2 (M^++1).

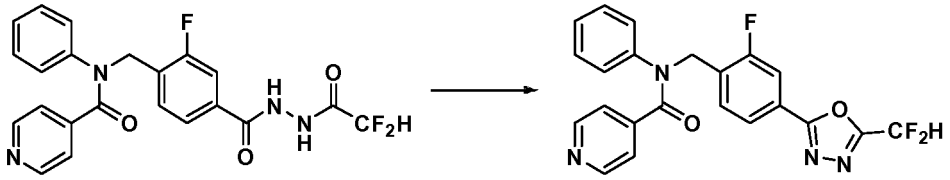
Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 11110, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilisonicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-fenilisonicotinamida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilisonicotinamida (0,100 g, 0,274 mmol), sintetizada en la etapa 2 del Ejemplo 6 y trietilamina (0,076 ml, 0,549 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,057 g, 0,329 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,120 g, 98,8 %, aceite incoloro).

[Etapa 2] Síntesis del compuesto 11110

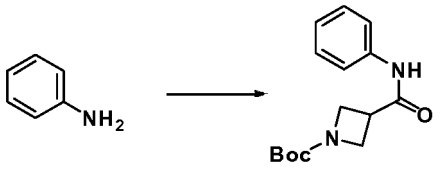


Se mezclaron N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-fenilisonicotinamida (0,120 g, 0,271 mmol), sintetizada en la etapa 1, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,097 g, 0,407 mmol), en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, 23,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz), 7,91 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,90 - 7,57 (m, 2H), 7,29 - 7,07 (m, 5H), 6,95 (ddd, 3H, *J* = 64,6, 48,3, 41,3 Hz), 5,27 (d, 2H, *J* = 14,0 Hz); **EMBR** (EN) m/z 425,3 (M^++1).

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 11134, 3-(fenil(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil) carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

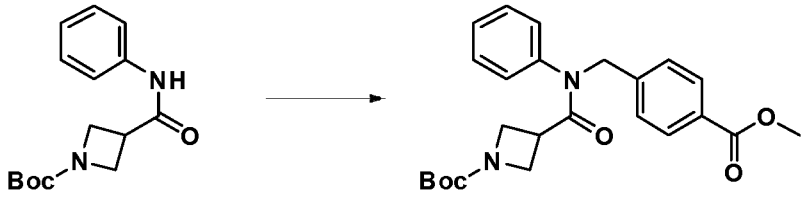
[Etapa 1] Síntesis de 3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvieron anilina (1,961 ml, 21,475 mmol), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (4,321 g, 21,475 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (6,175 g, 32,213 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt) (4,353 g, 32,213 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,703 ml, 32,213 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La solución acuosa saturada

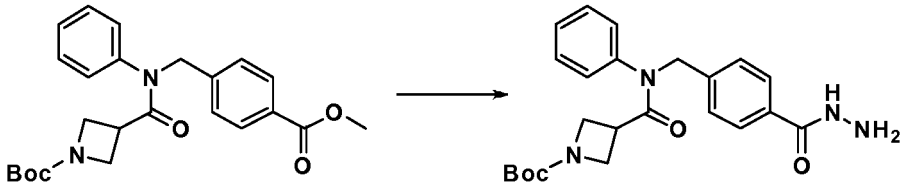
de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 120 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4,880 g, 82,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 2] Síntesis de 3-((4-(metoxicarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



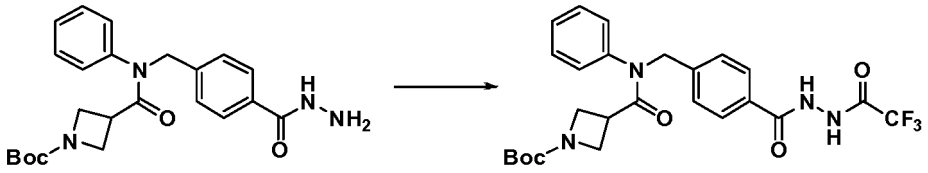
Se disolvió 3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,000 g, 3,619 mmol) sintetizado en la etapa 1 en tetrahidrofurano (70 ml) y se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,289 g, 7,237 mmol) lentamente a la solución mientras la temperatura se mantenía a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,829 g, 3,619 mmol) a la misma, seguido de agitación adicional a 45 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de finalizar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 120 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,200 g, 78,1 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] Síntesis de 3-((4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



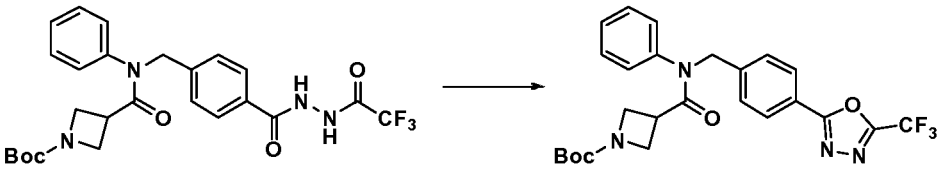
Se mezclaron 3-((4-(metoxicarbonil)bencil) (fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,500 g, 3,534 mmol), sintetizado en la etapa 2, y monohidrato de hidrazina (3,435 ml, 70,671 mmol), en etanol (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 120 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y agua se añadió un concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (1,400 g, 93,3 %, sólido de color blanco).

[Etapa 4] Síntesis de 3-(fenilo (4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvieron 3-((4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,800 g, 4,240 mmol), sintetizado en la etapa 3, y trietilamina (0,710 ml, 5,088 mmol), en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,649 ml, 4,664 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a 90 ºC durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 60 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,500 g, 68,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 5] Síntesis del compuesto 11134

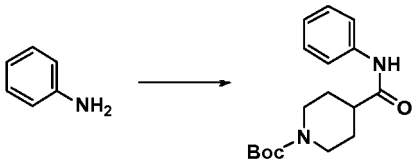


Se mezclaron 3-(fenil(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,500 g, 2,882 mmol), sintetizado en la etapa 4, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 1,030 g, 4,323 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,200 g, 82,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,44 - 7,31 (m, 5H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,11 (dd, 2H, *J* = 9,9, 4,1 Hz), 3,65 (dd, 2H, *J* = 11,2, 5,8 Hz), 3,34 - 3,14 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); **EMBR** (EN) m/z 403,4 (M^+-100).

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 11135, 4-(fenil(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

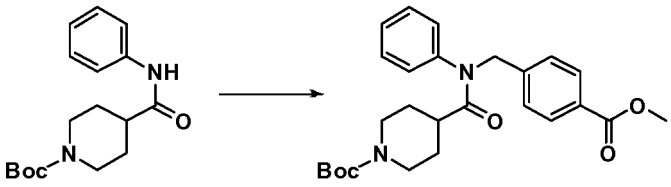
[Etapa 1] Síntesis de 4-(fenilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvieron anilina (1,961 ml, 21,475 mmol), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (4,924 g, 21,475 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (6,175 g, 32,213 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt) (4,353 g, 32,213 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,703 ml, 32,213 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas.

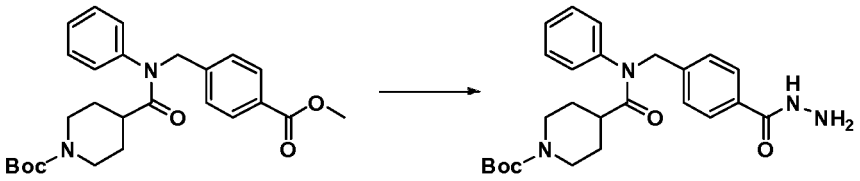
La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 120 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,040 g, 77,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 2] Síntesis de 4-((4-(metoxicarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



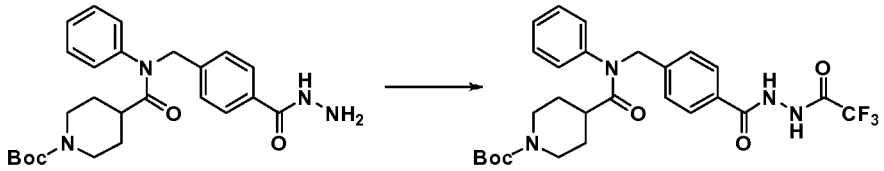
Se disolvió 4-(fenilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato *terc*-butilo (1,000 g, 3,285 mmol) sintetizado en la etapa 1 en tetrahidrofurano (70 ml) y se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,263 g, 6,571 mmol) lentamente a la solución mientras la temperatura se mantenía a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,753 g, 3,285 mmol) a la misma, seguido de agitación adicional a 45 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de finalizar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 120 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,300 g, 87,4 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] Síntesis de 4-((4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



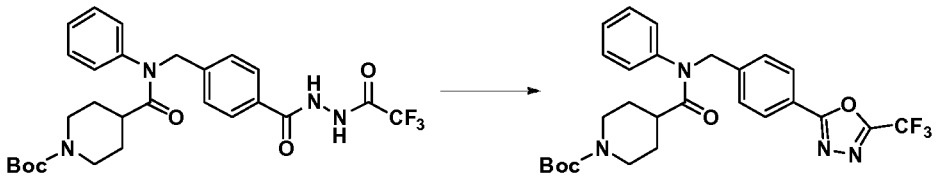
Se mezclaron 4-((4-(metoxicarbonil)bencil) (fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,500 g, 3,315 mmol), sintetizado en la etapa 2, y monohidrato de hidrazina (3,319 g, 66,291 mmol), en etanol (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (1,400 g, 93,3 %, sólido de color blanco).

[Etapa 4] Síntesis de 4-(fenilo (4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvieron 4-((4-(hidrazinacarbonil)bencil) (fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,800 g, 3,977 mmol), sintetizado en la etapa 3, y trietilamina (0,666 ml, 4,773 mmol), en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,609 ml, 4,375 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a 90 ºC durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 60 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,600 g, 73,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

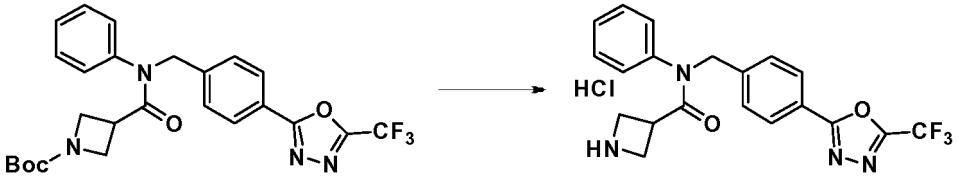
[Etapa 5] Síntesis del compuesto 11135



Se mezclaron 4-(fenil(4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,600 g, 2,917 mmol), sintetizado en la etapa 4, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 1,043 g, 4,375 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,400 g, 90,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,43 - 7,32 (m, 5H), 7,00 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz), 4,96 (d, 2H, *J* = 20,2 Hz), 4,15 - 3,93 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,34 (t, 1H, *J* = 11,3 Hz), 1,77 (cd, 2H, *J* = 12,8, 4,0 Hz), 1,60 (d, 2H, *J* = 12,7 Hz), 1,44 (s, 9H); **EMBR** (EN) m/z 531,4 (M^++1).

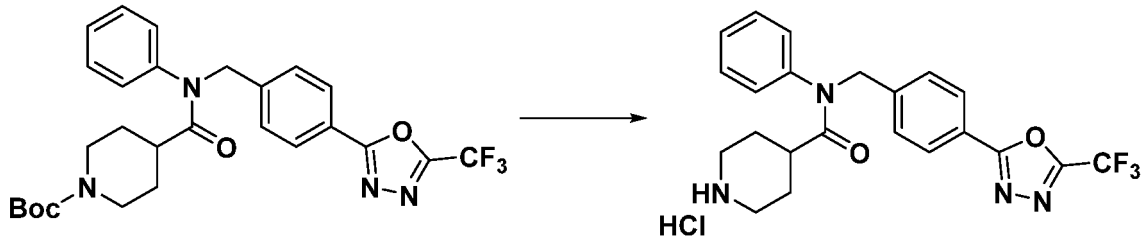
Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 11136, Clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida



Se disolvió 3-(fenil(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,100 g, 2,189 mmol) sintetizado en el Ejemplo 8 en diclorometano (50 ml) y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 2,736 ml, 10,945 mmol) a la solución a 0 ºC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se filtró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,920 g, 95,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$ + MeOD) δ 7,96 (dd, 2H, *J* = 45,0, 36,1 Hz), 7,35 (ddd, 5H, *J* = 40,2, 37,9, 10,0 Hz), 6,99 (d, 2H, *J* = 77,6 Hz), 5,12 - 4,80 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,78 (d, 2H, *J* = 25,5 Hz), 3,30 (d, 1H, *J* = 120,8 Hz), 2,37 (s, 2H); **EMBR** (EN) m/z 403,0 (M^++1).

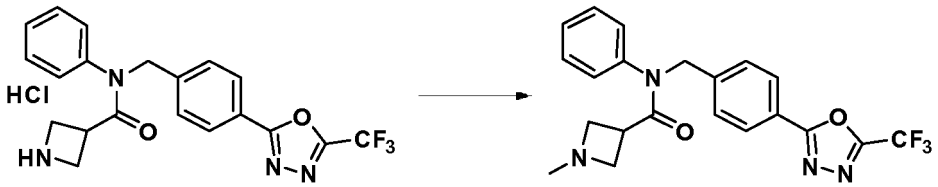
Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 11137, Clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidin-4-carboxamida



Se disolvió 4-(fenil(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,300 g, 2,450 mmol) sintetizado en el Ejemplo 9 en diclorometano (50 ml) y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 3,063 ml, 12,251 mmol) a la solución a 0 ºC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se filtró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,080 g, 94,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$ + MeOD) δ 7,91 (dd, 2H, *J* = 103,5, 50,3 Hz), 7,72 - 7,19 (m, 5H), 6,95 (s, 2H), 5,24 - 4,68 (m, 2H), 4,03 - 3,27 (m, 2H), 3,04 - 2,64 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,78 (d, 2H, *J* = 93,2 Hz); **EMBR** (EN) m/z 431,4 (M^++1).

Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 11138, 1-metil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida



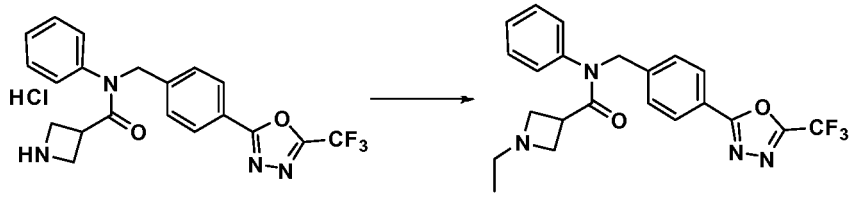
Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida (0,100 g, 0,228 mmol), sintetizado en el Ejemplo 10, y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,025 ml, 0,342 mmol), en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,072 g, 0,342 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,038 g, 40,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,52 - 7,30 (m, 6H), 6,90 (dd, 2H, *J* = 6,5, 2,8 Hz), 4,92 (d, 2H, *J* = 19,3 Hz), 3,51 - 3,14 (m, 5H), 2,35 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 417,3 (M^++1).

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 11139, 1-etil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-

il)bencil)azetidina-3-carboxamida

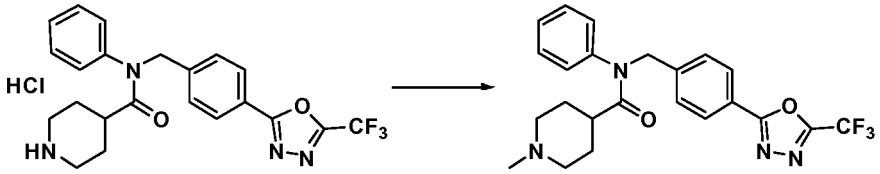
[Etapa 1] Síntesis del compuesto 11139



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida (0,100 g, 0,228 mmol), sintetizado en el Ejemplo 10, y acetaldehído (0,019 ml, 0,342 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,072 g, 0,342 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,042 g, 42,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 - 7,97 (m, 2H), 7,34 (dt, 5H, *J* = 22,3, 14,0 Hz), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 4,92 (d, 2H, *J* = 19,5 Hz), 3,55 - 3,08 (m, 5H), 2,58 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); **EMBR** (EN) m/z 431,3 (M^++1).

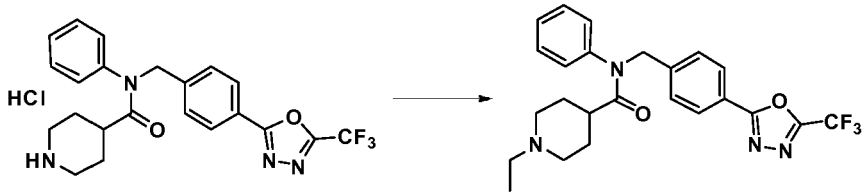
Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 11140, 1-metil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)puperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,100 g, 0,214 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,024 ml, 0,321 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,068 g, 0,321 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,072 g, 75,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,43 - 7,30 (m, 5H), 6,97 (dd, 2H, *J* = 6,4, 3,2 Hz), 4,94 (s, 2H), 2,78 (d, 2H, *J* = 113,6 Hz), 2,16 (dd, 4H, *J* = 68,5, 23,5 Hz), 1,96 (dt, 3H, *J* = 20,3, 13,8 Hz), 1,73 (s, 2H); **EMBR** (EN) m/z 431,3 (M^++1).

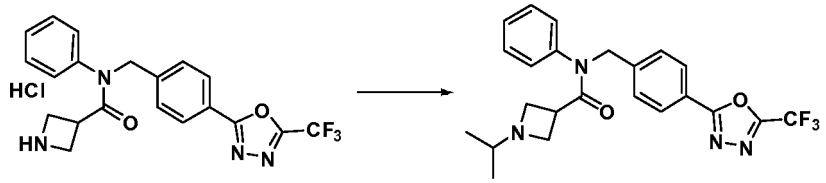
Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 11141, 1-etil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,100 g, 0,214 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y acetaldehído (0,018 ml, 0,321 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,068 g, 0,321 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,065 g, 66,2 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,43 - 7,31 (m, 5H), 6,97 (dd, 2H, *J* = 6,6, 2,9 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,40 (d, 3H, *J* = 75,4 Hz), 2,02 - 1,66 (m, 6H), 1,15 (dd, 3H, *J* = 32,3, 25,8 Hz); **EMBR** (EN) m/z 459,34 (M^++1)

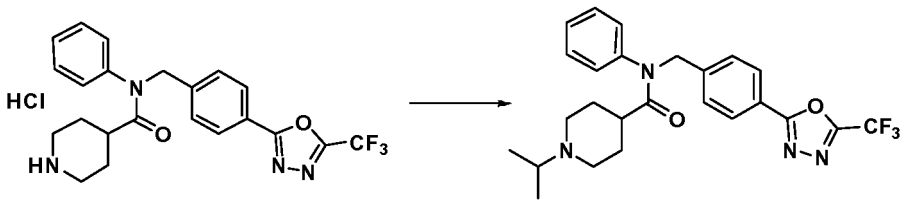
Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 11142, 1-isopropil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida (0,100 g, 0,228 mmol), sintetizado en el Ejemplo 10, y acetona (0,025 ml, 0,342 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,072 g, 0,342 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 55,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 6,91 (dd, 2H, *J* = 6,4, 3,1 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,31 (d, 5H, *J* = 21,1 Hz), 2,50 (s, 1H), 0,94 (d, 6H, *J* = 6,1 Hz); **EMBR** (EN) m/z 445,3 (M^++1).

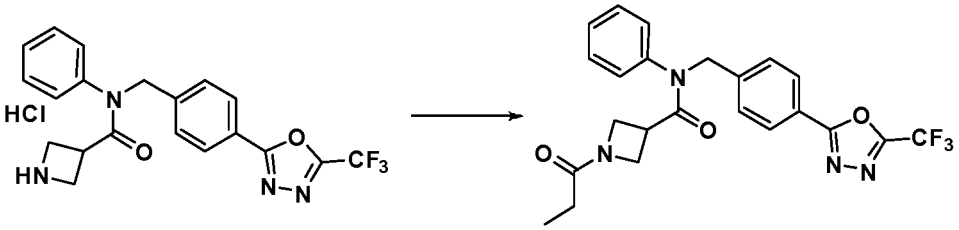
Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 11143, 1-isopropil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,100 g, 0,214 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y acetona (0,024 ml, 0,321 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,068 g, 0,321 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, 20,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,36 (dd, 5H, *J* = 7,4, 4,2 Hz), 6,95 (dd, 2H, *J* = 6,5, 3,1 Hz), 4,92 (s, 2H), 3,37 (d, 3H, *J* = 63,0 Hz), 2,75 (d, 3H, *J* = 67,4 Hz), 2,22 (s, 1H), 1,96 (s, 2H, *J* = 30,4 Hz), 1,25 (s, 6H, *J* = 169,3 Hz); **EMBR** (EN) m/z 473,3 (M^++1).

Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 11157, N-fenil-1-propionil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida

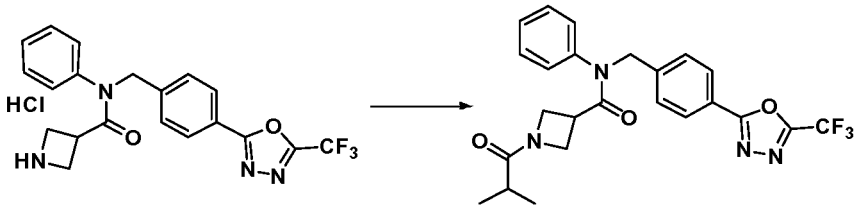


Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida (0,080 g, 0,182 mmol), sintetizado en el Ejemplo 10, y N,N-diisopropiletilamina (0,063 ml, 0,365 mmol) en

diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de propionilo (0,018 ml, 0,201 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,008 g, 9,6 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,45 - 7,29 (m, 6H), 6,92 (dd, 2H, *J* = 6,5, 2,8 Hz), 4,98 (s, 2H), 4,37 - 4,08 (m, 2H), 3,79 (d, 2H, *J* = 6,7 Hz), 3,30 (ddd, 1H, *J* = 15,1, 8,8, 6,4 Hz), 2,15 - 1,94 (m, 3H), 1,25 (s, 1H, *J* = 20,0 Hz), 1,09 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); **EMBR** (EN) m/z 459,3 (M^++1).

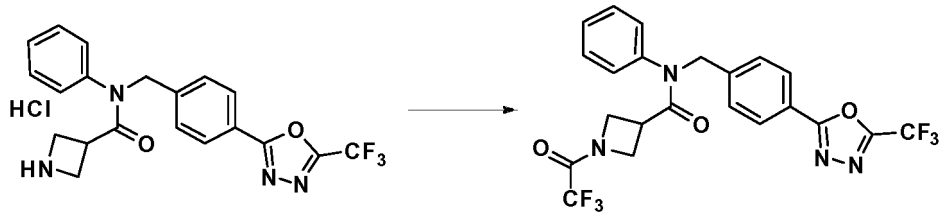
Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 11158, 1-isobutiril-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida (0,080 g, 0,182 mmol), sintetizado en el Ejemplo 10, y N,N-diisopropiletilamina (0,063 ml, 0,365 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de isobutirilo (0,021 ml, 0,201 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, 29,0 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,45 - 7,28 (m, 5H), 6,92 (dd, 2H, *J* = 6,3, 3,2 Hz), 5,04 - 4,87 (m, 2H), 4,53 - 4,16 (m, 1H), 3,95 - 3,59 (m, 2H), 3,36 - 3,20 (m, 1H), 2,39 (td, 2H, *J* = 13,6, 6,8 Hz), 1,07 (dd, 6H, *J* = 16,3, 6,8 Hz); **EMBR** (EN) m/z 473,3 (M^++1).

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 11159, N-fenil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida

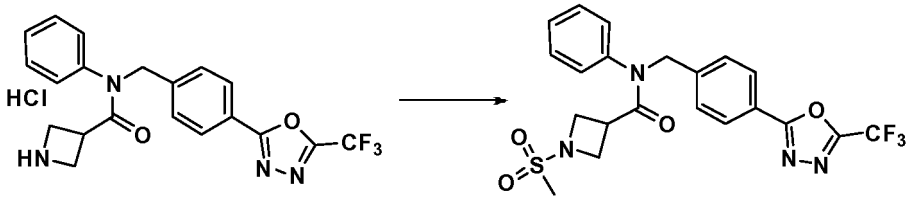


Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida (0,080 g, 0,182 mmol), sintetizado en el Ejemplo 10, y N,N-diisopropiletilamina (0,063 ml, 0,365 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,028 ml, 0,201 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, 14,3 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,44 - 7,31 (m, 5H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 4,97 (t, 2H, *J* = 8,2 Hz), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,14 (dt, 2H, *J* = 14,4, 8,2 Hz), 3,89 - 3,76 (m, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 1H); **EMBR** (EN) m/z 499,3 (M^++1).

Ejemplo 21: Síntesis del compuesto 11160,

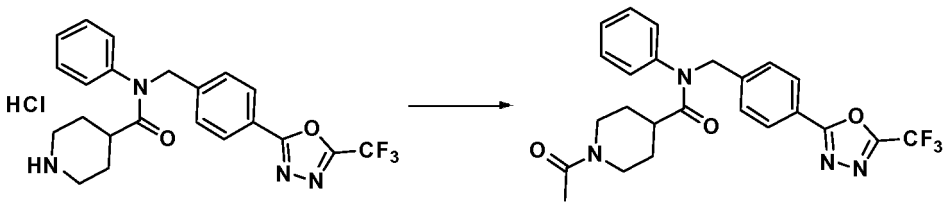
1-(metilsulfonil)-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida (0,080 g, 0,182 mmol), sintetizado en el Ejemplo 10, y N,N-diisopropiletilamina (0,064 ml, 0,365 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,016 ml, 0,201 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 20,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 5H), 6,91 (ddd, 2H, *J* = 5,5, 4,6, 2,9 Hz), 4,96 (s, 2H), 4,12 (dd, 2H, *J* = 15,2, 7,3 Hz), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 2,89 (d, 3H, *J* = 4,0 Hz); **EMBR** (EN) m/z 481,2 (M++1).

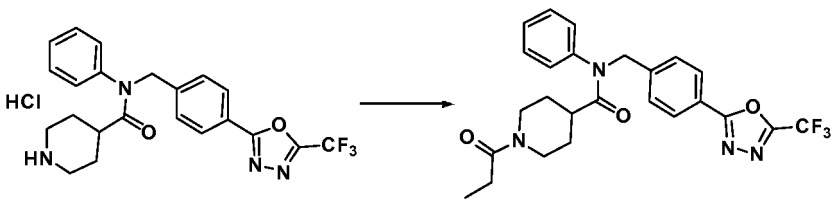
Ejemplo 22: Síntesis del compuesto 11161, 1-acetil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,080 g, 0,171 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y N,N-diisopropiletilamina (0,059 ml, 0,343 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,188 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,052 g, 64,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,37 (dd, 5H, *J* = 5,4, 3,0 Hz), 6,99 (dd, 2H, *J* = 6,6, 2,9 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,38 (ddd, 2H, *J* = 30,5, 20,3, 9,3 Hz), 2,04 (s, 3H, *J* = 9,5, 4,9 Hz), 1,88 - 1,53 (m, 4H); **EMBR** (EN) m/z 473,3 (M++1).

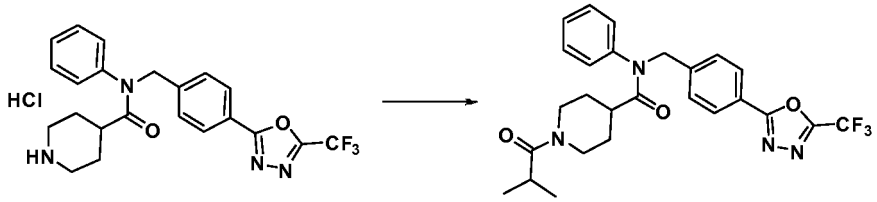
Ejemplo 23: Síntesis del compuesto 11162, N-fenil-1-propionil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,080 g, 0,171 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y N,N-diisopropiletilamina (0,059 ml, 0,343 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de propionilo (0,016 ml, 0,188 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,061 g, 73,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,37 (dd, 5H, *J* = 5,0, 3,0 Hz), 6,99 (dd, 2H, *J* = 6,2, 2,6 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,36 (ddd, 4H, *J* = 21,9, 14,8, 9,1 Hz), 1,90 - 1,52 (m, 5H), 1,12 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); **EMBR** (EN) m/z 487,4 (M++1).

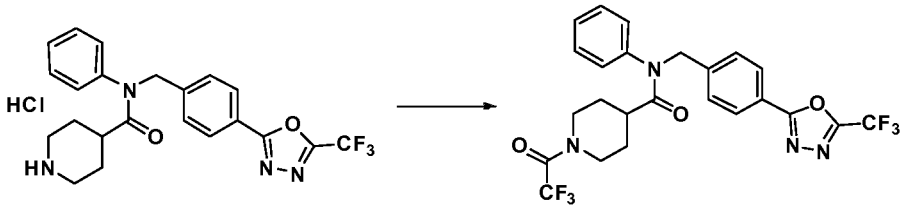
Ejemplo 24: Síntesis del compuesto 11163, 1-isobutiril-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,080 g, 0,171 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y N,N-diisopropiletilamina (0,059 ml, 0,343 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de isobutirilo (0,020 ml, 0,188 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,064 g, 74,6 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,37 (dd, 5H, *J* = 5,3, 3,1 Hz), 6,99 (dd, 2H, *J* = 6,2, 3,2 Hz), 4,94 (s, 2H), 2,74 (dt, 2H, *J* = 13,4, 6,7 Hz), 2,48 - 2,26 (m, 2H), 1,90 - 1,49 (m, 6H), 1,10 (t, 6H, *J* = 11,3 Hz); **EMBR** (EN) m/z 501,3 (M^++1).

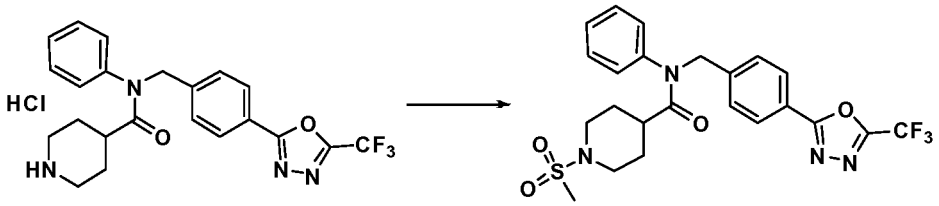
Ejemplo 25: Síntesis del compuesto 11164, N-fenil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,080 g, 0,171 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y N,N-diisopropiletilamina (0,059 ml, 0,343 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,027 ml, 0,188 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,061 g, 67,6 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,38 (t, 5H, *J* = 7,1 Hz), 7,05 - 6,87 (m, 2H), 4,94 (c, 2H, *J* = 14,5 Hz), 4,42 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 3,97 (d, 1H, *J* = 14,3 Hz), 2,93 (t, 1H, *J* = 13,1 Hz), 2,62 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz), 2,50 (dd, 1H, *J* = 12,5, 8,5 Hz), 1,89 (dd, 2H, *J* = 24,8, 13,1 Hz), 1,72 (d, 2H, *J* = 14,0 Hz); **EMBR** (EN) m/z 527,3 (M^++1).

Ejemplo 26: Síntesis del compuesto 11165, 1-(metilsulfonil)-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidin-4-carboxamida



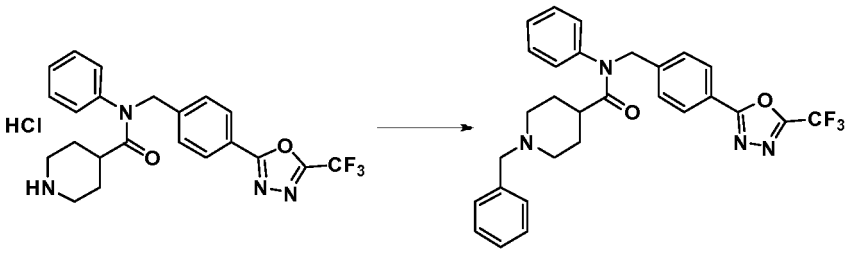
Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,080 g, 0,171 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y N,N-diisopropiletilamina (0,060 ml, 0,343 mmol) en

diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml, 0,188 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 80,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,37 (dd, 5H, *J* = 5,3, 2,8 Hz), 6,98 (dd, 2H, *J* = 6,3, 2,7 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,80 - 3,62 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,51 (dd, 2H, *J* = 16,4, 7,1 Hz), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H); **EMBR** (EN) m/z 509,2 (M^++1).

Ejemplo 27: Síntesis del compuesto 11166, 1-bencil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidin-4-carboxamida

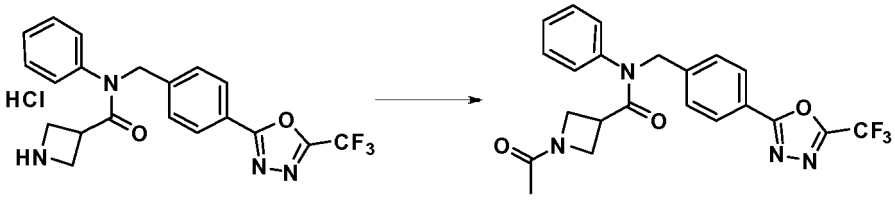
[Etapa 1] Síntesis del compuesto 11166



Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)piperidina-4-carboxamida (0,080 g, 0,171 mmol), sintetizado en el Ejemplo 11, y N,N-diisopropiletilamina (0,059 ml, 0,343 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió (bromometil)benceno (0,024 ml, 0,206 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,060 g, 67,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,44 - 7,24 (m, 10H), 7,02 - 6,84 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,17 (s, 1H), 1,93 (d, 2H, *J* = 10,8 Hz), 1,64 (d, 5H, *J* = 36,5 Hz); **EMBR** (EN) m/z 521,4 (M^++1).

Ejemplo 28: Síntesis del compuesto 11187, N1-acetil-N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida

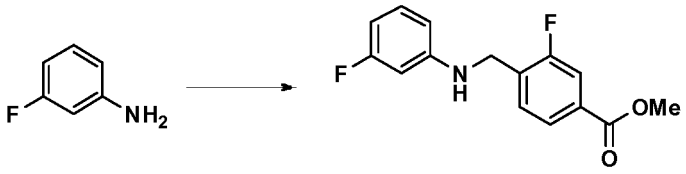


Se disolvieron clorhidrato de N-fenil-N-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)azetidina-3-carboxamida (0,080 g, 0,182 mmol), sintetizado en el Ejemplo 10, y N,N-diisopropiletilamina (0,063 ml, 0,365 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,014 ml, 0,201 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (placa de SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; 100 %-solución acuosa de acetato de etilo/hexano = 100 %)) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 24,7 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,44 - 7,28 (m, 5H), 6,91 (dd, 2H, *J* = 6,5, 2,4 Hz), 4,97 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,92 (dd, 3H, *J* = 107,3, 55,1 Hz), 3,29 (ddd, 1H, *J* = 15,2, 8,8, 6,3 Hz), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); **EMBR** (EN) m/z 445,3 (M^++1).

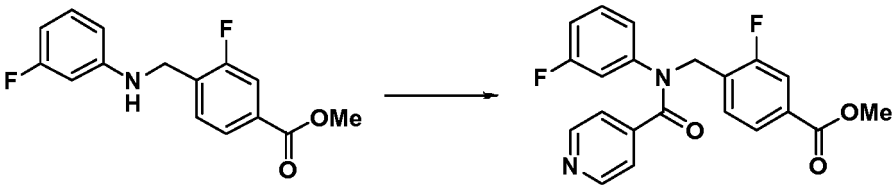
Ejemplo 29: Síntesis del compuesto 11188, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de 3-fluoro-4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo



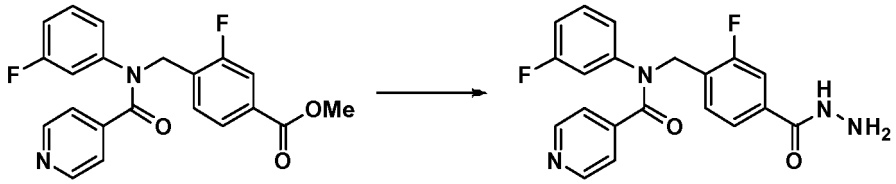
Se disolvieron 3-fluoroanilina (0,200 g, 1,800 mmol), 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (0,445 g, 1,800 mmol) y carbonato de calcio (0,497 g, 3,600 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,324 g, 64,9 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)isonicotinamido)metil)benzoato de metilo



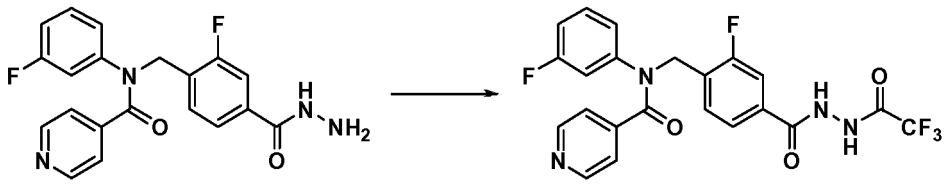
Se disolvieron 3-fluoro-4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,320 g, 1,154 mmol) sintetizado en la etapa 1, clorhidrato de isonicotinoílo (0,247 g, 1,385 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,398 ml, 2,308 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,300 g, 68,0 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

[Etapa 3] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida



Se mezclaron 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)isonicotinamido)metil)benzoato de metilo (0,300 g, 0,785 mmol), sintetizado en la etapa 2, e hidrato de hidrazina (0,786 g, 15,692 mmol) en etanol (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,250 g, 83,3 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

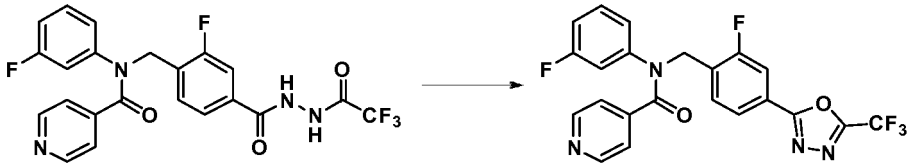
[Etapa 4] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida (0,125 g, 0,327 mmol), sintetizado en la etapa 3, y trietilamina (0,091 ml, 0,654 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,055 ml, 0,392 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y

después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,145 g, 92,7 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

[Etapa 5] Síntesis del compuesto 11188

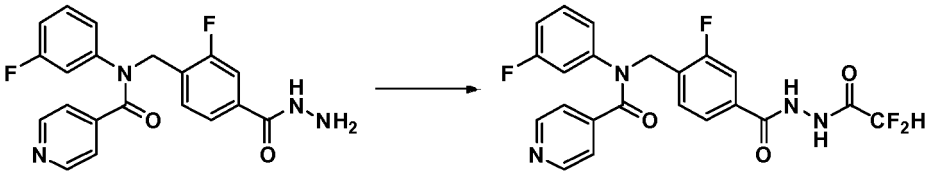


Se mezclaron N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida (0,160 g, 0,334 mmol), sintetizada en la etapa 4, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,120 g, 0,502 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,058 g, 37,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 2H), 7,91 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,83 - 7,57 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, *J* = 8,1, 6,3 Hz), 6,94 (td, 1H, *J* = 8,1, 2,3 Hz), 6,78 - 6,62 (m, 2H), 5,23 (d, 2H, *J* = 20,2 Hz); **EMBR** (EN) m/z 461,3 (M^++1).

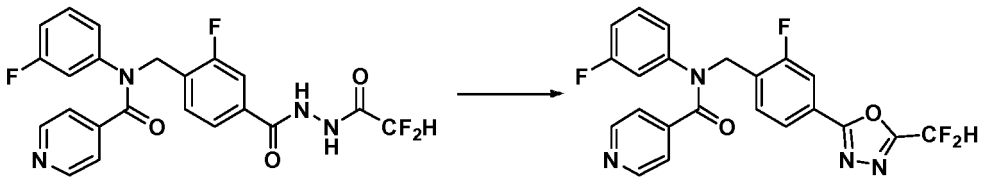
Ejemplo 30: Síntesis del compuesto 11189, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida (0,125 g, 0,327 mmol), sintetizada en la etapa 3 del Ejemplo 29, y trietilamina (0,091 ml, 0,654 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,043 ml, 0,392 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,135 g, 89,7 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo.

[Etapa 2] Síntesis del compuesto 11189



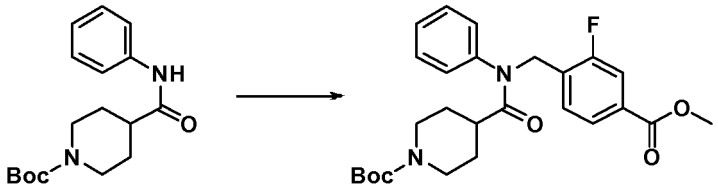
Se mezclaron N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida (0,160 g, 0,348 mmol), sintetizada en la etapa 1, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,124 g, 0,521 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,089 g, 57,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz), 7,91 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,77 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 7,68 (t, 1H, *J*

= 7,6 Hz), 7,32 (d, 2H, *J* = 2,9 Hz), 7,17 (dd, 1H, *J* = 14,7, 7,3 Hz), 7,05 - 6,83 (m, 2H), 6,83 - 6,61 (m, 2H), 5,33 - 5,12 (m, 2H); **EMBR** (EN) m/z 442,9 (M++1).

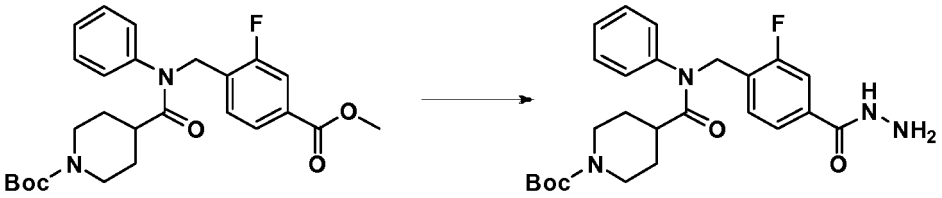
Ejemplo 31: Síntesis del compuesto 11200, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1-metil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 4-((2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



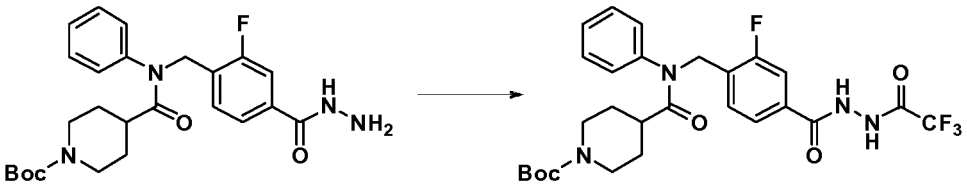
Se disolvió 4-(fenilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,000 g, 6,571 mmol) sintetizado en la etapa 1 del Ejemplo 9 en tetrahidrofurano (80 ml) y se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,526 g, 13,141 mmol) lentamente a la solución mientras la temperatura se mantenía a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato (1,948 g, 7,885 mmol) metilo a la misma, seguido de agitación adicional a 50 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de finalizar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 80 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,600 g, 84,1 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de 4-((2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



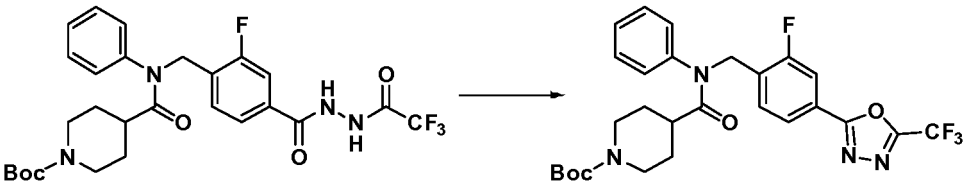
Se mezclaron 4-((2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato *terc*-butilo (2,500 g, 5,313 mmol), sintetizado en la etapa 1, y monohidrato de hidrazina (5,154 ml, 106,261 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (2,400 g, 96,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de 4-((2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



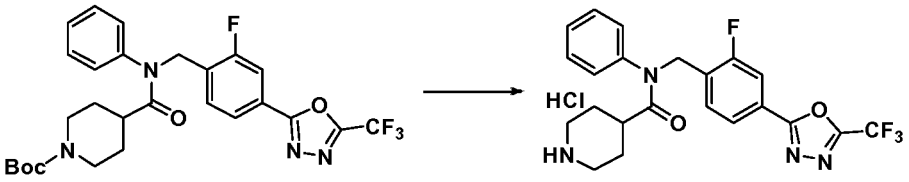
Se disolvieron 4-((2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,200 g, 2,550 mmol), sintetizado en la etapa 2, y trietilamina (0,427 ml, 3,060 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,390 ml, 2,805 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 4 horas. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (1,400 g, 96,9 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 4] Síntesis de 4-((2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



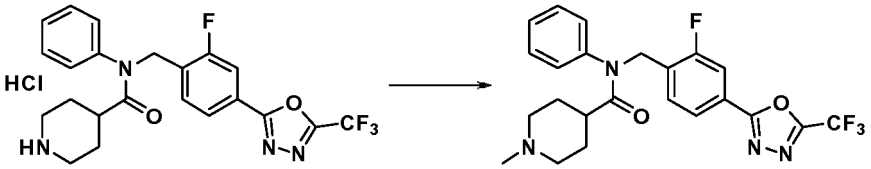
Se mezclaron 4-((2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,400 g, 2,471 mmol), sintetizado en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,883 g, 3,707 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,740 g, 54,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 5] Síntesis de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvió 4-((2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,740 g, 1,349 mmol) sintetizado en la etapa 4 en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 1,686 ml, 6,745 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se filtró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,610 g, 93,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

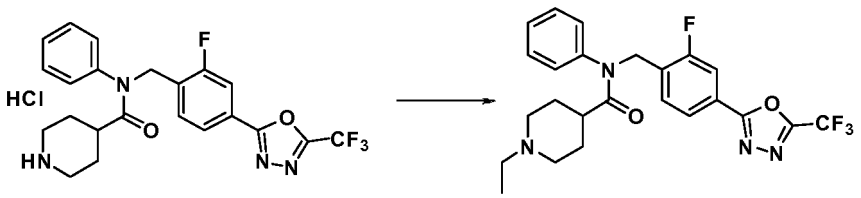
[Etapa 6] Síntesis del compuesto 11200



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,103 mmol) sintetizado en la etapa 5, formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,012 ml, 0,155 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,033 g, 0,155 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 41,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,36 (d, 3H, *J* = 12,4 Hz), 7,03 (t, 2H, *J* = 13,6 Hz), 5,01 (d, 2H, *J* = 22,8 Hz), 3,32 - 3,03 (m, 2H), 2,53 - 2,38 (m, 4H), 2,03 (dd, 4H, *J* = 43,3, 40,1 Hz), 1,86 (d, 2H, *J* = 48,6 Hz); **EMBR** (EN) m/z 463,3 (M^++1).

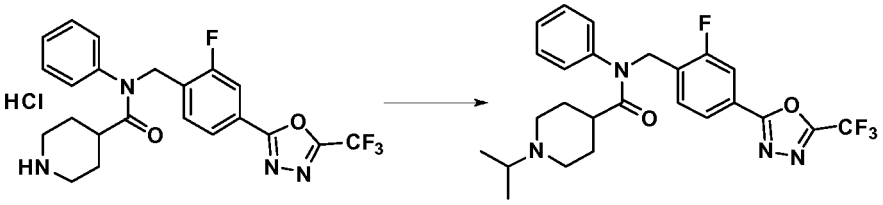
Ejemplo 32: Síntesis del compuesto 11201, 1-etil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,103 mmol) sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 31, acetaldehído (0,009 ml, 0,155 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,033 g, 0,155 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, 50,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 3H), 7,01 (d, 2H, *J* = 26,5 Hz), 5,11 - 4,94 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,05 - 2,00 (m, 3H, *J* = 57,5 Hz), 1,22 (d, 3H, *J* = 5,3 Hz); **EMBR** (EN) m/z 477,3 (M^++1).

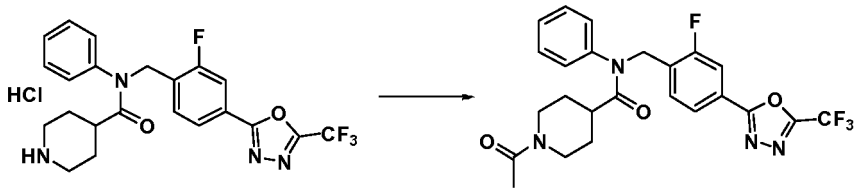
Ejemplo 33: Síntesis del compuesto 11202, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1-isopropil-N-fenilpiperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,103 mmol) sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 31, acetona (0,011 ml, 0,155 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,033 g, 0,155 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 39,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,40 (t, 3H, *J* = 58,2 Hz), 2,78 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 2,60 (s, 1H), 2,11 (d, 2H, *J* = 36,1 Hz), 2,00 (d, 4H, *J* = 9,5 Hz), 1,30 (d, 4H, *J* = 5,9 Hz); **EMBR** (EN) m/z 491,0 (M^++1).

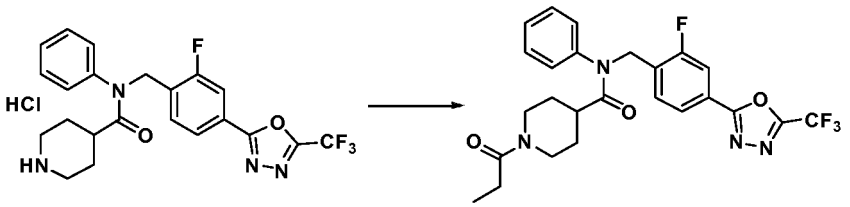
Ejemplo 34: Síntesis del compuesto 11203, 1-acetil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,103 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 31, y N,N-diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,206 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,008 ml, 0,113 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,032 g, 63,3 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,39 (s, 3H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,06 (t, 4H, *J* = 4,7 Hz), 1,78 (d, 3H, *J* = 69,3 Hz); **EMBR** (EN) m/z 491,1 (M^++1)

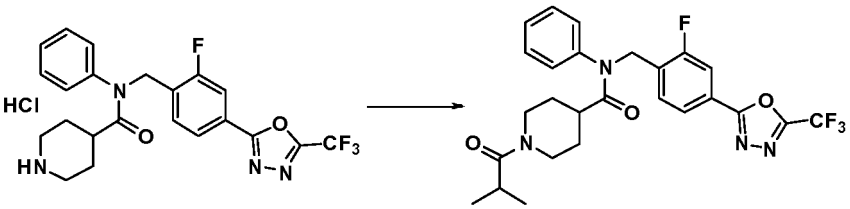
Ejemplo 35: Síntesis del compuesto 11204, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenil-1-propionilpiperidin-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,103 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 31, y N,N-diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,206 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de propionilo (0,010 ml, 0,113 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 57,7 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (t, 1H, *J* = 6,2 Hz), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz), 7,39 (d, 3H, *J* = 4,5 Hz), 7,06 (s, 2H), 5,04 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,31 (s, 4H), 1,77 (s, 2H, *J* = 67,0 Hz), 1,19 - 1,02 (m, 4H); **EMBR** (EN) m/z 505,3 (M^++1).

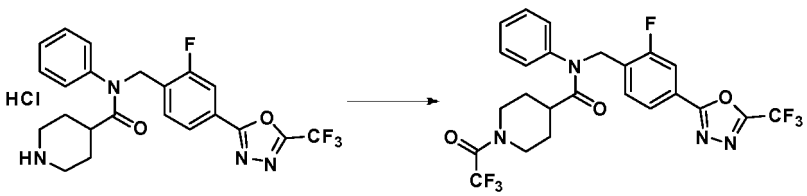
Ejemplo 36: Síntesis del compuesto 11205, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1-isobutiril-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,103 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 31, y N,N-diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,206 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de isobutirilo (0,012 ml, 0,113 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 56,1 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,71 (t, 1H, *J* = 11,3 Hz), 7,58 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,42 - 7,37 (m, 3H), 7. 07 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 5,00 (d, 2H, *J* = 39,7 Hz), 4,56 (s, 1H), 4,04 - 3,80 (m, 1H), 2,94 - 2,66 (m, 2H), 2,53 - 2,41 (m, 1H), 2,31 (dt, 1H, *J* = 45,9, 23,1 Hz), 1,76 (dd, 2H, *J* = 36,0, 30,1 Hz), 1,10 (d, 8H, *J* = 6,8 Hz); **EMBR** (EN) m/z 519,5 (M^++1).

Ejemplo 37: Síntesis del compuesto 11206, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-4-carboxamida

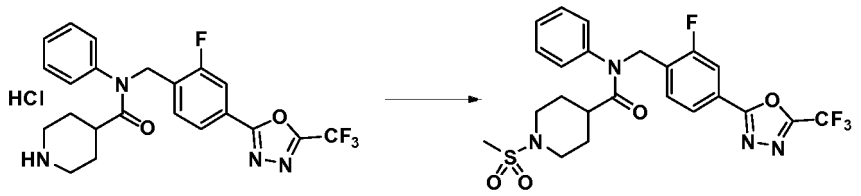


Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,103 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 31, y N,N-diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,206 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,016 ml, 0,113 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 53,4 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,57 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,41 (d, 3H, *J* = 5,4 Hz), 7,07 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz), 5,10 - 4,98 (m, 2H), 4,43 (d, 1H, *J* = 13,4 Hz), 3,98 (d, 1H, *J* = 13,8 Hz), 2,96 (t, 1H,

J = 12,8 Hz), 2,74 - 2,58 (m, 1H), 2,54 (t, 1H, *J* = 10,5 Hz), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,75 (d, 2H, *J* = 13,0 Hz); **EMBR** (EN) m/z 545,4 (M^++1).

Ejemplo 38: Síntesis del compuesto 11207, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1-(metilsulfonil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida

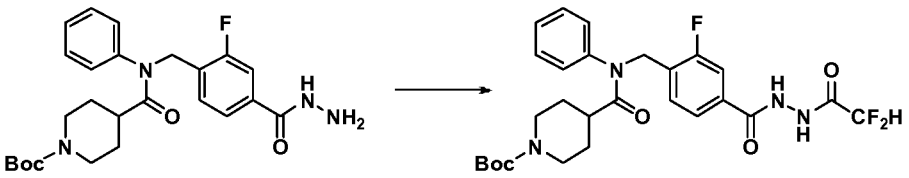


Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,103 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 31, y N,N-diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,206 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml, 0,113 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 55,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 7,58 (t, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,39 (s, 3H), 7,06 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,74 (d, 2H, *J* = 10,1 Hz), 2,74 (d, 3H, *J* = 2,1 Hz), 2,54 (t, 2H, *J* = 11,7 Hz), 2,36 (dd, 1H, *J* = 10,1, 7,7 Hz), 1,95 (dd, 2H, *J* = 23,6, 11,6 Hz), 1,75 (d, 2H, *J* = 13,2 Hz); **EMBR** (EN) m/z 527,3 (M^++1).

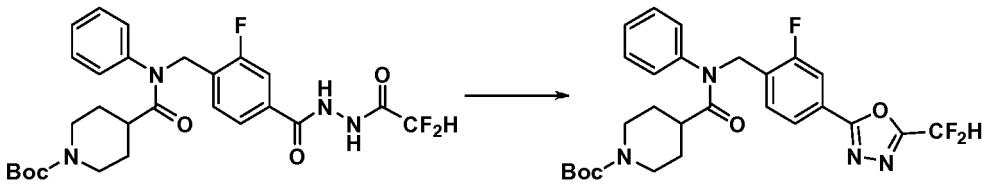
Ejemplo 39: Síntesis del compuesto 11208, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-metil-N-fenilpiperidina-4-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 4-((4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



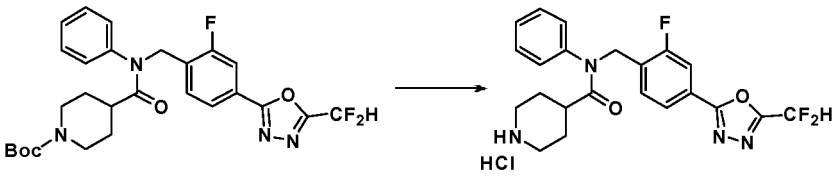
Se disolvieron 4-((2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,200 g, 2,550 mmol), sintetizado en la etapa 2 del Ejemplo 31, y trietilamina (0,427 ml, 3,060 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido difluoroacético (0,349 ml, 2,805 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (1,350 g, 96,5 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de 4-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



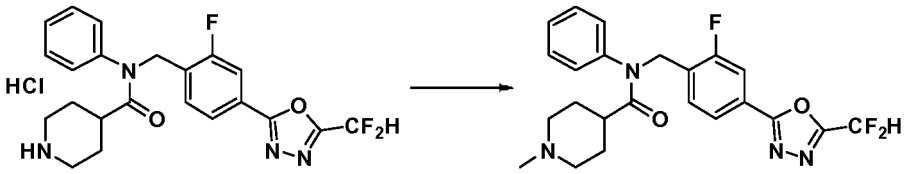
Se mezclaron 4-((4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,350 g, 2,461 mmol), sintetizado en la etapa 1, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,880 g, 3,691 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,800 g, 61,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvió 4-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)(fenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,800 g, 1,508 mmol) sintetizado en la etapa 2 en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 1,885 ml, 7,539 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se filtró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,660 g, 93,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

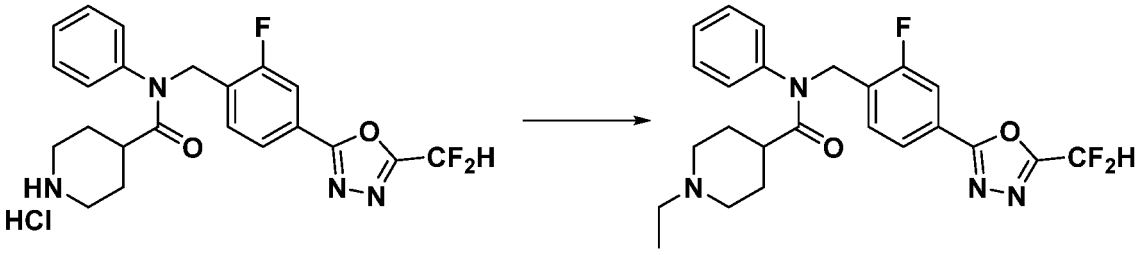
[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11208



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,107 mmol) sintetizado en la etapa 3, formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,012 ml, 0,161 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,034 g, 0,161 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,022 g, 46,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (t, 1H, *J* = 13,4 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 7,55 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, *J* = 51,7 Hz), 5,07 - 4,94 (m, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (d, 3H, *J* = 9,6 Hz), 1,81 (d, 3H, *J* = 9,7 Hz); **EMBR** (EN) m/z 445,3 (M^++1).

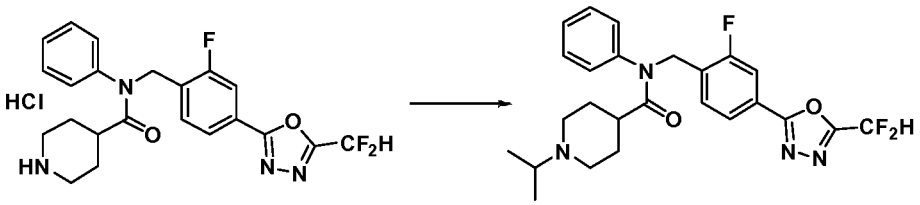
Ejemplo 40: Síntesis del compuesto 11209, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-etil-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,107 mmol) sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 39, acetaldehído (0,009 ml, 0,161 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,034 g, 0,161 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, 50,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 3H), 7,03 (s, 2H), 6,88 (d, 1H, *J* = 51,6 Hz), 5,02 (s, 2H), 3,48 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,25 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 1,25 (s, 4H); **EMBR** (EN) m/z 459,2 (M^++1).

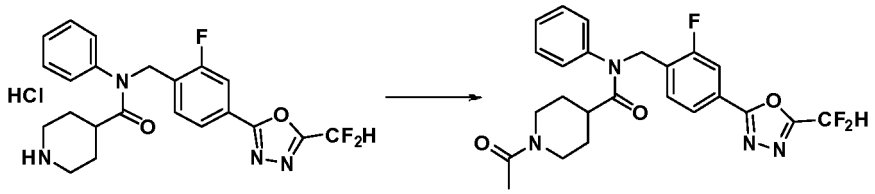
Ejemplo 41: Síntesis del compuesto 11210, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-isopropil-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,107 mmol) sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 39, acetona (0,012 ml, 0,161 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,034 g, 0,161 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 39,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (t, 1H, *J* = 17,4 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 7,46 (d, 1H, *J* = 25,1 Hz), 7,38 (d, 3H, *J* = 2,9 Hz), 7,01 (d, 2H, *J* = 2,6 Hz), 6,97 - 6,81 (m, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,38 (d, 1H, *J* = 17,5 Hz), 2,87 (d, 2H, *J* = 199,2 Hz), 2,30 (d, 3H, *J* = 82,5 Hz), 1,95 (d, 3H, *J* = 47,9 Hz), 1,40 (s, 6H); **EMBR** (EN) m/z 473,1 (M^++1).

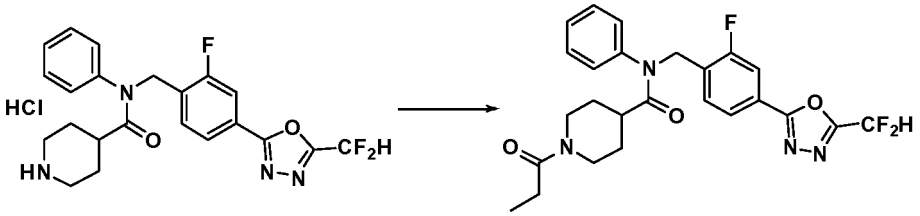
Ejemplo 42: Síntesis del compuesto 11211, 1-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,107 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 39, y N,N-diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,214 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,008 ml, 0,118 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 59,3 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,39 (s, 3H), 7,06 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz), 6,92 (t, 1H, *J* = 51,6 Hz), 5,03 (t, 2H, *J* = 11,0 Hz), 4,54 (d, 1H, *J* = 11,3 Hz), 3,75 (t, 1H, *J* = 41,8 Hz), 2,83 (d, 1H, *J* = 11,1 Hz), 2,41 (ddd, 3H, *J* = 79,6, 32,3, 14,8 Hz), 1,85 (d, 2H, *J* = 10,1 Hz), 1,79 - 1,62 (m, 4H); **EMBR** (EN) m/z 473,4 (M++1).

Ejemplo 43: Síntesis del compuesto 11212, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenil-1-propionilpiperidina-4-carboxamida

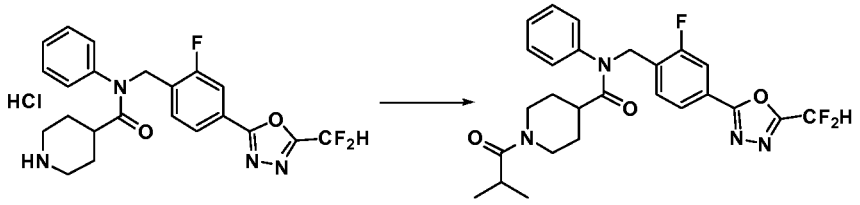


Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,107 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 39, y N,N-diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,214 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de propionilo (0,010 ml, 0,118 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 57,6 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,39 (d, 3H, *J*

= 5,5 Hz), 7,05 (t, 2H, *J* = 13,9 Hz), 6,92 (t, 1H, *J* = 51,7 Hz), 5,02 (d, 3H, *J* = 27,7 Hz), 4,55 (s, 1H), 3,92 - 3,68 (m, 1H), 2,96 - 2,66 (m, 2H), 2,45 (t, 2H, *J* = 10,5 Hz), 1,78 (d, 4H, *J* = 56,0 Hz), 1,13 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); **EMBR** (EN) m/z 487,2 (M^++1).

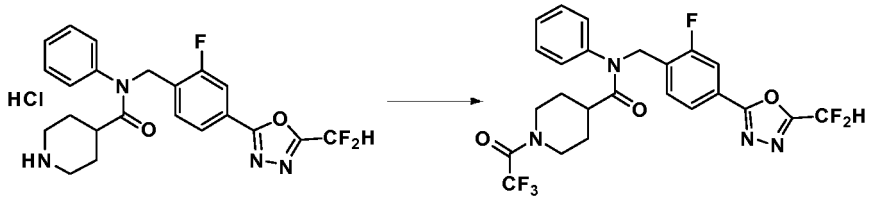
Ejemplo 44: Síntesis del compuesto 11213, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-isobutiril-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,107 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 39, y N,N-diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,214 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de isobutirilo (0,012 ml, 0,118 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 56,0 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,72 (t, 1H, *J* = 10,3 Hz), 7,56 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 7,39 (d, 3H, *J* = 4,7 Hz), 7,06 (d, 2H, *J* = 3,0 Hz), 6,99 - 6,82 (m, 1H), 5,01 (d, 3H, *J* = 32,5 Hz), 4,56 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,76 (dd, 3H, *J* = 23,9, 18,5 Hz), 2,46 (d, 2H, *J* = 6,7 Hz), 2,31 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 1,13 - 1,09 (m, 4H); **EMBR** (EN) m/z 501,3 (M^++1).

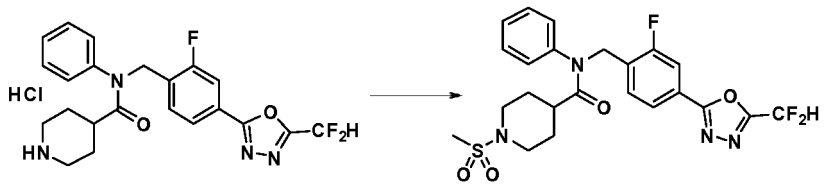
Ejemplo 45: Síntesis del compuesto 11214, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,107 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 39, y N,N-diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,214 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,017 ml, 0,118 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 53,2 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,72 (t, 1H, *J* = 20,1 Hz), 7,55 (dd, 1H, *J* = 20,6, 13,1 Hz), 7,42 (dd, 3H, *J* = 16,5, 7,5 Hz), 7,07 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,01 - 6,85 (m, 1H), 5,04 (c, 2H, *J* = 14,8 Hz), 4,43 (d, 1H, *J* = 13,5 Hz), 3,97 (t, 1H, *J* = 24,0 Hz), 2,96 (t, 1H, *J* = 12,7 Hz), 2,65 (t, 1H, *J* = 12,3 Hz), 2,54 (dt, 1H, *J* = 16,1, 7,8 Hz), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,75 (d, 2H, *J* = 13,3 Hz); **EMBR** (EN) m/z 527,3 (M^++1).

Ejemplo 46: Síntesis del compuesto 11215, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-(metilsulfonil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



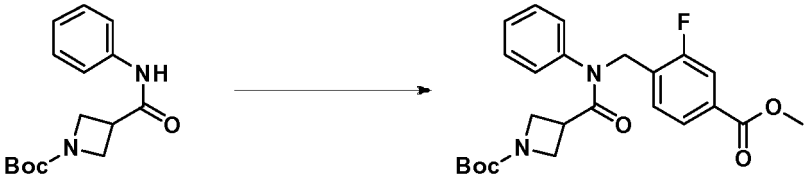
Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,050 g, 0,107 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 39, y N,N-diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,214 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml,

0,118 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 55,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (700 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,56 (t, 1H, *J* = 6,1 Hz), 7,39 (s, 3H), 7,06 (s, 2H), 6,93 (td, 1H, *J* = 51,6, 2,2 Hz), 5,03 (d, 2H, *J* = 14,7 Hz), 3,75 (d, 2H, *J* = 9,6 Hz), 2,74 (d, 3H, *J* = 2,3 Hz), 2,55 (t, 2H, *J* = 11,7 Hz), 2,36 (dd, 1H, *J* = 10,0, 7,3 Hz), 1,95 (dd, 2H, *J* = 23,5, 11,5 Hz), 1,75 (d, 2H, *J* = 13,3 Hz); **EMBR** (EN) m/z 509,3 (M^++1).

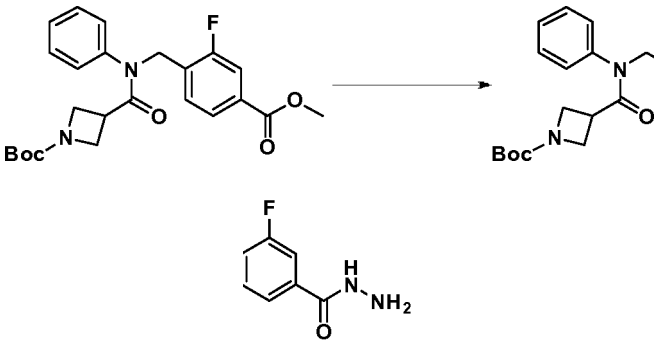
Ejemplo 47: Síntesis del compuesto 11232, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1-metil-N-fenilazetidina-3-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 3-((2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



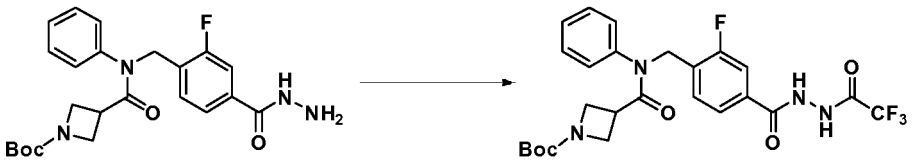
Se disolvió 3-(fenilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,000 g, 7,237 mmol) sintetizado en la etapa 1 del Ejemplo 8 en tetrahidrofurano (80 ml) y se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,579 g, 14,475 mmol) lentamente a la solución mientras la temperatura se mantenía a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos y a continuación se añadió 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (2,146 g, 8,685 mmol) a la misma, seguido de agitación adicional a 50 ºC durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de finalizar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 80 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,800 g, 87,4 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de 3-((2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se mezclaron 3-((2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,500 g, 5,650 mmol), sintetizado en la etapa 1, y monohidrato de hidrazina (5,481 ml, 112,997 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (2,400 g, 96,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de 3-((2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

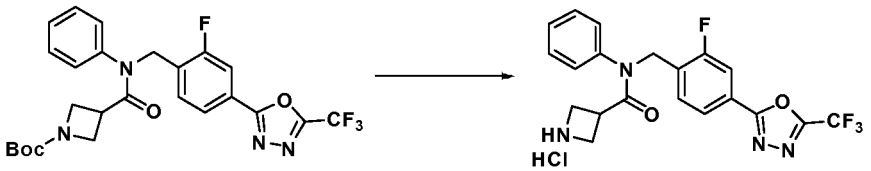


Se disolvieron 3-((2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,200 g, 2,712 mmol), sintetizado en la etapa 2, y trietilamina (0,454 ml, 3,254 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,415 ml, 2,983 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (1,400 g, 95,9 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 4] Síntesis de 3-((2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil) (fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

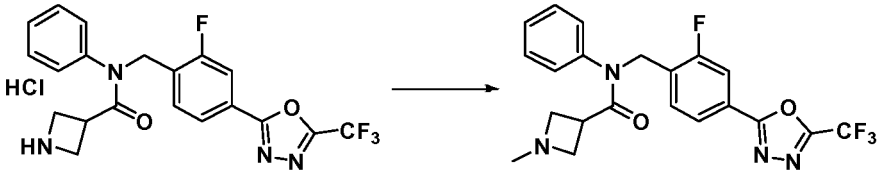
Se mezclaron 3-((2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,400 g, 2,600 mmol), sintetizado en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,929 g, 3,900 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,800 g, 59,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 5] Síntesis de clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida



Se disolvió 3-((2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,800 g, 1,537 mmol) sintetizado en la etapa 4 en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 1,921 ml, 7,685 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se filtró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,600 g, 85,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 6] Síntesis del compuesto 11232

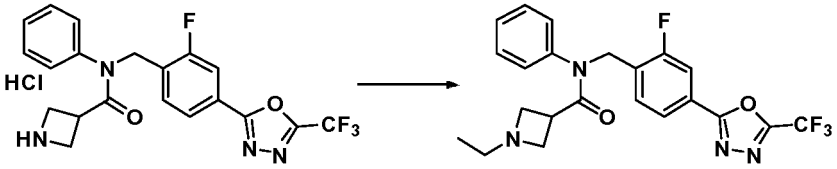


Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5, y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,012 ml, 0,164 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,035 g, 0,164 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al

20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, 35,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,73 (t, 1H, *J* = 15,4 Hz), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,37 (d, 3H, *J* = 14,7 Hz), 6,93 (dd, 2H, *J* = 32,2, 3,1 Hz), 5,11 - 5,00 (m, 2H), 3,84 - 3,58 (m, 4H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 3H); **EMBR** (EN) m/z 435,2 (M^++1).

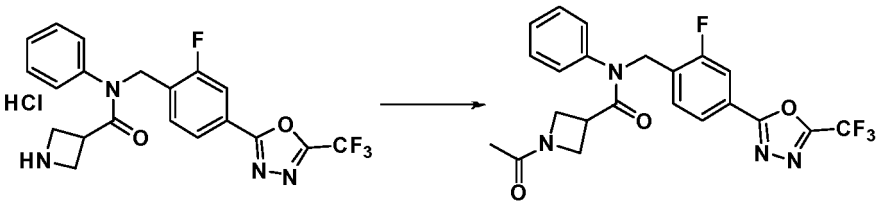
Ejemplo 48: Síntesis del compuesto 11233, 1-etil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 47, y acetaldehído (0,009 ml, 0,164 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,035 g, 0,164 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, 30,6 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,88 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,72 (t, 1H, *J* = 15,3 Hz), 7,58 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,40 (d, 3H, *J* = 39,7 Hz), 6,96 (t, 2H, *J* = 20,0 Hz), 5,11 - 4,95 (m, 2H), 3,40 (d, 5H, *J* = 67,9 Hz), 2,62 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 0,95 (d, 3H, *J* = 71,5 Hz); **EMBR** (EN) m/z 449,3 (M^++1).

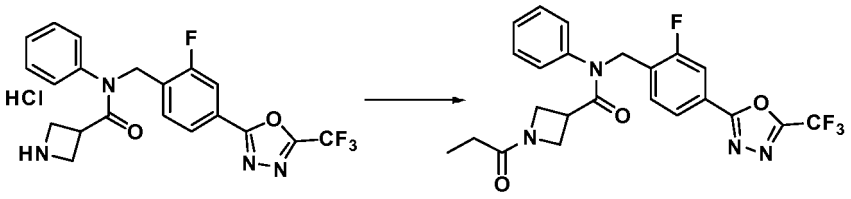
Ejemplo 49: Síntesis del compuesto 11234, 1-acetil-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 47, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,009 ml, 0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; diclorometano/metanol = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, 53,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,94 - 7,83 (m, 1H), 7,75 (t, 1H, *J* = 9,4 Hz), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,39 (s, 3H), 6,99 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 5,08 (s, 2H), 4,47 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,94 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 3,70 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz), 3,38 - 3,27 (m, 1H), 1,84 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 463,3 (M^++1).

Ejemplo 50: Síntesis del compuesto 11235, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenil-1-propionilazetidina-3-carboxamida

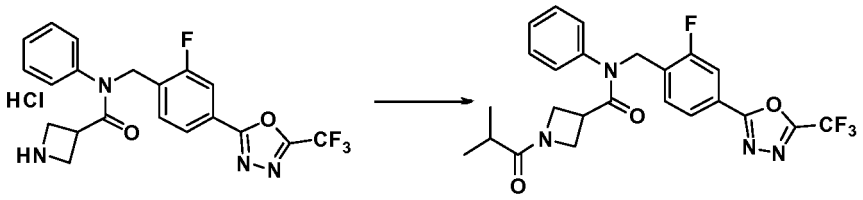


Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-

carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 47, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de propionilo (0,011 ml, 0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, 23,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 23,0, 10,1 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 7,61 (dt, 1H, *J* = 15,0, 7,6 Hz), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,00 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 5,13 - 5,02 (m, 2H), 4,41 (d, 1H, *J* = 76,8 Hz), 3,92 (dd, 2H, *J* = 97,6, 59,0 Hz), 3,69 (dd, 1H, *J* = 59,2, 21,2 Hz), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 2,11 (d, 2H, *J* = 51,5 Hz), 1,13 - 1,05 (m, 3H); **EMBR** (EN) m/z 477,2 (M++1).

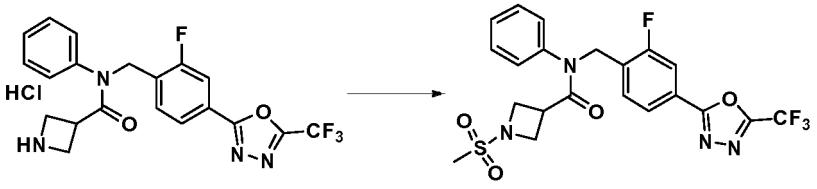
Ejemplo 51: Síntesis del compuesto 11236, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1-isobutiril-N-fenilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 47, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de isobutirilo (0,013 ml, 0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,036 g, 67,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,87 (t, 1H, *J* = 10,4 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,61 (dt, 1H, *J* = 29,5, 7,6 Hz), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 6,98 (dd, 2H, *J* = 28,1, 7,6 Hz), 5,15 - 4,97 (m, 2H), 4,38 (dd, 1H, *J* = 60,8, 56,4 Hz), 4,14 - 3,57 (m, 3H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 1,07 (s, 6H); **EMBR** (EN) m/z 491,3 (M++1).

Ejemplo 52: Síntesis del compuesto 11237, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1-(metanosulfonil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida

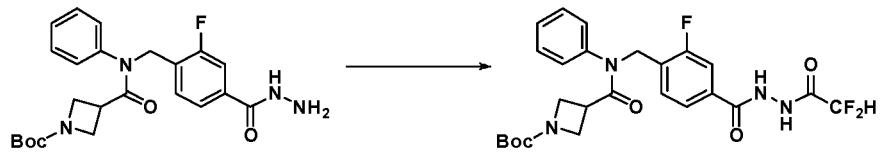


Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 47, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml, 0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,026 g, 47,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,89 (t, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 9,4 Hz), 7,57 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,40 (d, 3H, *J* = 1,5 Hz), 6,98 (d, 2H, *J* = 3,7 Hz), 5,08 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,70 (t, 2H, *J* = 8,3 Hz), 3,36 (p, 1H, *J* = 7,9 Hz), 2,91 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 499,2 (M++1).

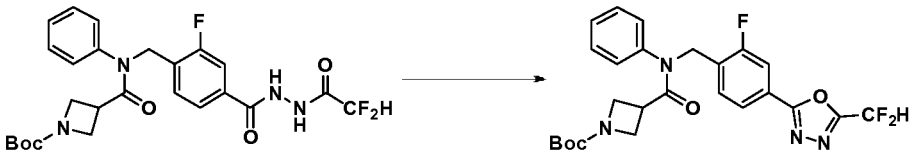
Ejemplo 53: Síntesis del compuesto 11238, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-metil-N-fenilazetidina-3-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 3-((4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



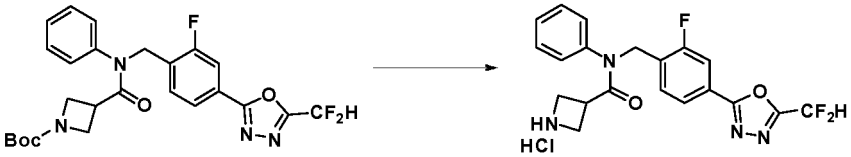
Se disolvieron 3-((2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,200 g, 2,712 mmol), sintetizado en la etapa 2 del Ejemplo 47, y trietilamina (0,454 ml, 3,254 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido difluoroacético (0,371 ml, 2,983 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (1,400 g, 99,2 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis 3-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



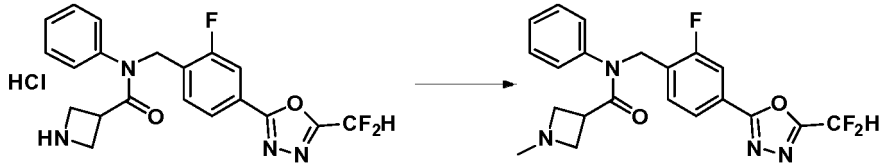
Se mezclaron 3-((4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,400 g, 2,690 mmol), sintetizado en la etapa 1, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,961 g, 4,035 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 80 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 30 %) para proporcionar el compuesto del título (0,700 g, 51,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida



Se disolvió 3-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)(fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,700 g, 1,393 mmol) sintetizado en la etapa 2 en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 1,741 ml, 6,965 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se filtró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,600 g, 98,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

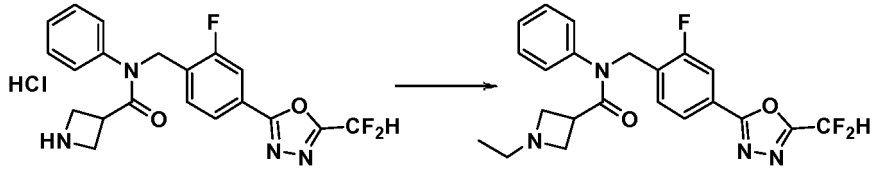
[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11238



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,114 mmol), sintetizado en la etapa 3, y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,013 ml, 0,171 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,036 g, 0,171 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,010 g, 21,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,88 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,35 (t, 3H, *J* = 9,7 Hz), 7,15 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,97 (dd, 2H, *J* = 29,0, 22,5 Hz), 5,11 - 4,97 (m, 2H), 3,24 (dd, 4H, *J* = 67,4, 30,6 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,68 (m, 1H); **EMBR** (EN) m/z 417,3 (M^++1).

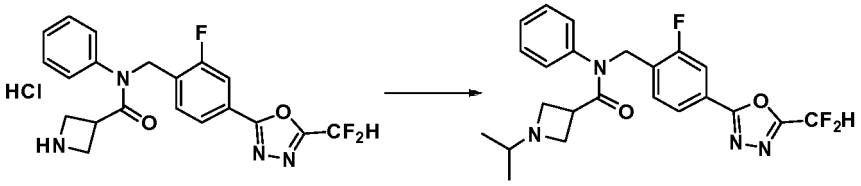
Ejemplo 54: Síntesis del compuesto 11239, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-etil-N-fenilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,114 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 53, y acetaldehído (0,010 ml, 0,171 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,036 g, 0,171 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, 34,7 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,74 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,02 - 6,83 (m, 3H), 5,10 - 4,99 (m, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,52 (dd, 2H, *J* = 19,3, 11,2 Hz), 3,49 - 3,37 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 3H); **EMBR** (EN) m/z 431,3 (M^++1).

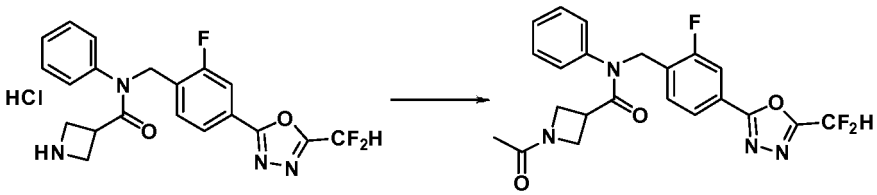
Ejemplo 55: Síntesis del compuesto 11240, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-isopropil-N-fenilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,114 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 53, y acetona (0,013 ml, 0,171 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,036 g, 0,171 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, 49,4 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,73 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,54 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,38 (d, 3H, *J* = 5,3 Hz), 7,04 - 6,82 (m, 3H), 5,03 (d, 2H, *J* = 21,2 Hz), 3,63 - 3,34 (m, 5H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 1,03 (t, 6H, *J* = 7,8 Hz); **EMBR** (EN) m/z 445,3 (M^++1).

Ejemplo 56: Síntesis del compuesto 11241, 1-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida

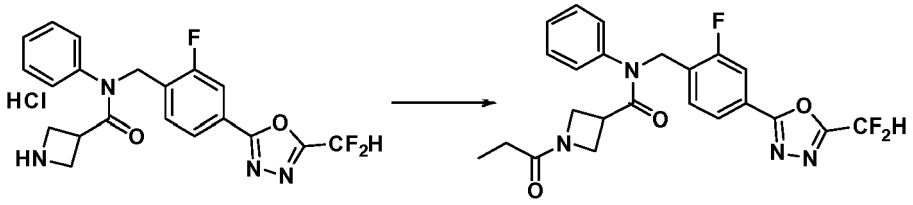


Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,114 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 53, y N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,228 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,009 ml, 0,125 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción,

seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,014 g, 27,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,88 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,73 (t, 1H, *J* = 12,4 Hz), 7,58 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,39 (d, 3H, *J* = 5,2 Hz), 7,01 - 6,82 (m, 3H), 5,10 - 5,05 (m, 2H), 4,48 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,94 (t, 1H, *J* = 8,3 Hz), 3,70 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 3H); **EMBR** (EN) m/z 445,3 (M^++1).

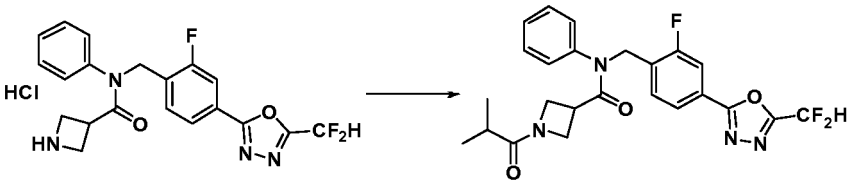
Ejemplo 57: Síntesis del compuesto 11242, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenil-1-propionilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,114 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 53, y N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,228 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de propionilo (0,011 ml, 0,125 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, 32,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,88 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 7,57 (dd, 1H, *J* = 19,2, 11,7 Hz), 7,40 (dd, 3H, *J* = 16,9, 7,9 Hz), 7,03 - 6,83 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,56 - 4,32 (m, 1H), 4,03 (ddd, 4H, *J* = 153,6, 33,8, 26,6 Hz), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,07 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 1,10 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz); **EMBR** (EN) m/z 459,3 (M^++1).

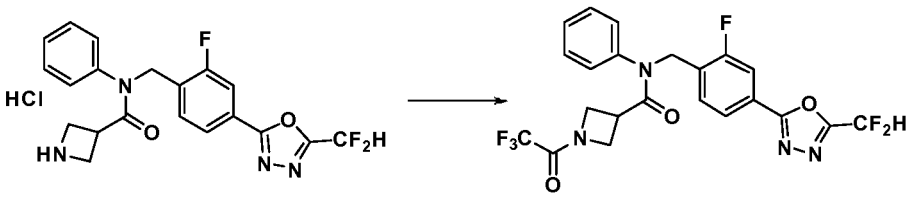
Ejemplo 58: Síntesis del compuesto 11243, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-isobutiril-N-fenilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,114 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 53, y N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,228 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de isobutirilo (0,013 ml, 0,125 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, 42,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,88 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,2 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 9,7, 1,1 Hz), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,39 (dt, 3H, *J* = 11,8, 4,2 Hz), 7,02 - 6,83 (m, 3H), 5,14 - 4,97 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,00 (d, 2H, *J* = 56,0 Hz), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,38 - 3,24 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 1,07 (d, 6H, *J* = 25,4 Hz); **EMBR** (EN) m/z 473,3 (M^++1).

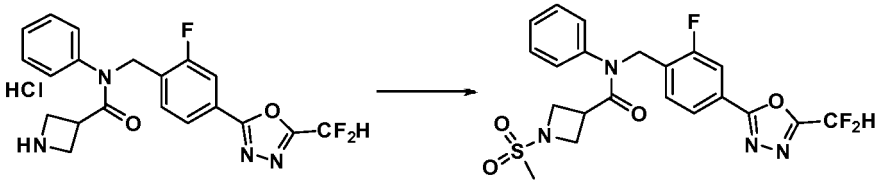
Ejemplo 59: Síntesis del compuesto 11244, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenil-1-(2,2,2-trifluoroacetil)azetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,114 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 53, y N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,228 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,018 ml, 0,125 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (placa de SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,005 g, 8,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,89 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,76 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,57 (dd, 1H, *J* = 15,6, 8,0 Hz), 7,42 (d, 3H, *J* = 3,2 Hz), 7,02 - 6,83 (m, 3H), 5,13 - 5,07 (m, 2H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 4,19 (t, 1H, *J* = 9,1 Hz), 3,87 (t, 1H, *J* = 9,8 Hz), 3,47 (dt, 1H, *J* = 22,3, 7,9 Hz); **EMBR** (EN) m/z 499,1 (M^++1).

Ejemplo 60: Síntesis del compuesto 11245, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-(metilsulfonil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida

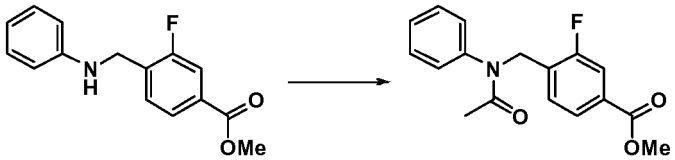


Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,114 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 53, y N,N-diisopropiletilamina (0,040 ml, 0,228 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,010 ml, 0,125 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, 23,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) δ 7,88 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,55 (dd, 1H, *J* = 18,1, 10,7 Hz), 7,40 (d, 3H, *J* = 1,6 Hz), 7,02 - 6,84 (m, 3H), 5,07 (d, 2H, *J* = 14,4 Hz), 4,14 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,71 (t, 2H, *J* = 8,3 Hz), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 2,91 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 481,2 (M^++1).

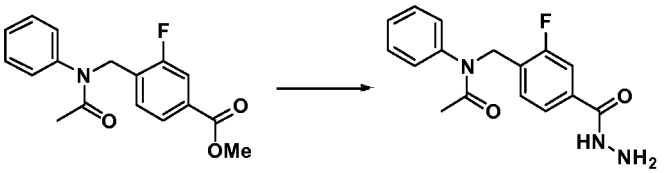
Ejemplo 61: Síntesis del compuesto 11246, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilacetamida

[Etapa 1] Síntesis de 3-fluoro-4-((N-fenilacetamido)metil)benzoato de metilo



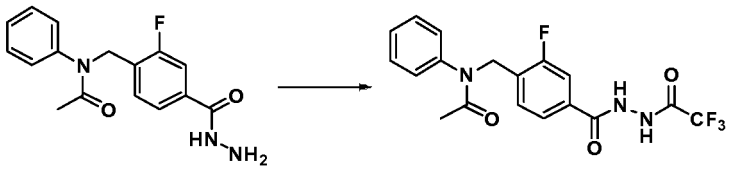
Se disolvieron 3-fluoro-4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo (0,150 g, 0,579 mmol) y N,N-diisopropilamina (0,199 ml, 1,157 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,045 ml, 0,636 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,158 g, 90,6 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilacetamida



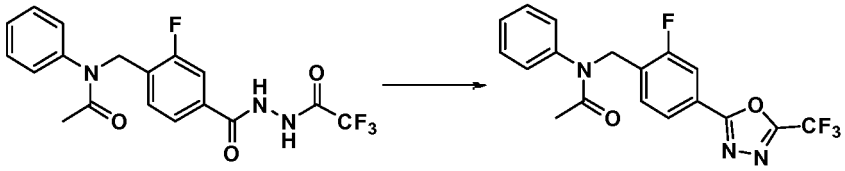
Se mezclaron 3-fluoro-4-((N-fenilacetamido)metil)benzoato de metilo (0,158 g, 0,524 mmol), sintetizado en la etapa 1, y óxido de nitrógeno (0,495 ml, 10,487 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,150 g, 94,9 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-fenilacetamida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilacetamida (0,075 g, 0,249 mmol), sintetizada en la etapa 2, y trietilamina (0,069 ml, 0,498 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,042 ml, 0,299 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,090 g, 91,0 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11246

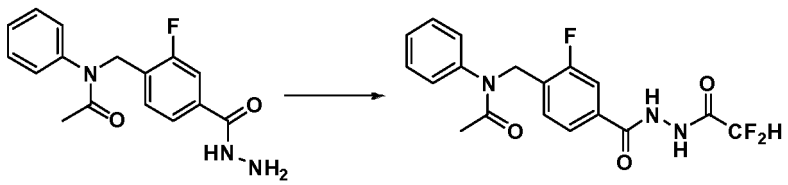


Se mezclaron N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-fenilacetamida (0,090 g, 0,227 mmol), sintetizada en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,081 g, 0,340 mmol) con diclorometano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,004 g, 4,7 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,84 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,68 (dd, 1H *J* = 9,7, 1,4 Hz), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,05 (dd, 2H, *J* = 7,9, 1,4 Hz), 5,03 (s, 2H), 1,91 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 380,2 (M^++1).

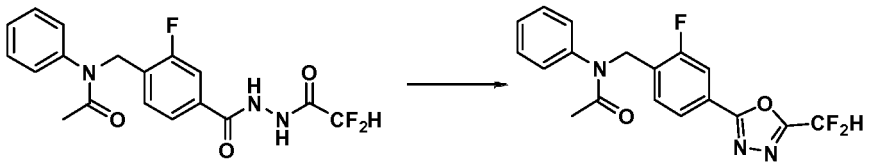
Ejemplo 62: Síntesis del compuesto 11247, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilacetamida

[Etapa 1] N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-fenilacetamida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-fenilacetamida (0,075 g, 0,249 mmol), sintetizada en la etapa 2 del Ejemplo 61, y trietilamina (0,069 ml, 0,498 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,032 ml, 0,299 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,093 g, 98,5 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis del compuesto 11247

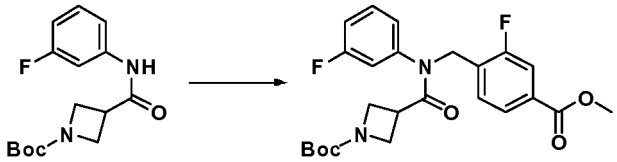


Se mezclaron N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-fenilacetamida (0,093 g, 0,245 mmol), sintetizada en la etapa 1, 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,088 g, 0,368 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,005 g, 5,6 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,84 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 3H), 7,06 - 7,03 (m, 2H), 6,90 (t, J = 48,6 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 1,93 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 362,2 (M^++1).

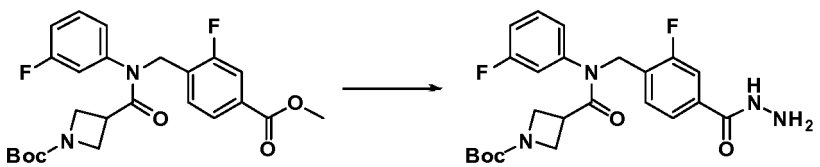
Ejemplo 63: Síntesis del compuesto 11325, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-1-metilazetidina-3-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 3-((2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)(3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió 3-((3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,550 g, 1,869 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,149 g, 3,737 mmol) lentamente a la solución mientras la temperatura se mantenía a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos y a continuación se añadió 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (0,508 g, 2,056 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 50 ºC durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de finalizar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 80 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,700 g, 81,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

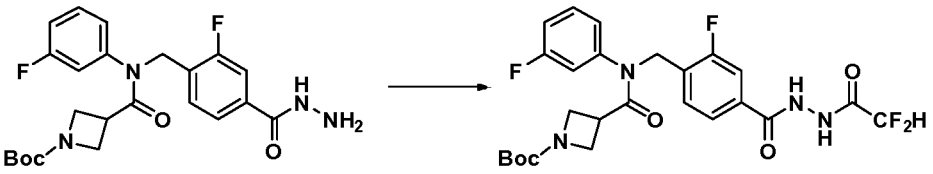
[Etapa 2] Síntesis de 3-((2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)(3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se mezclaron 3-((2-fluoro-4-(metoxicarbonil)bencil)(3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,700 g, 1,520 mmol), sintetizado en la etapa 1, y monohidrato de hidrazina (1,475 ml, 30,403 mmol) en etanol (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al

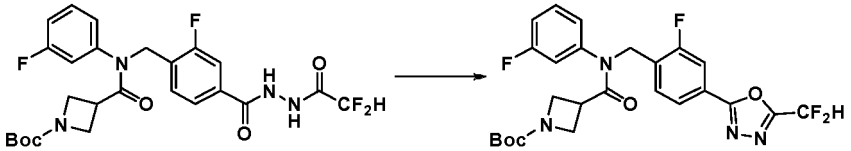
concentrado, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,600 g, 85,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de 3-((4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil) (3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



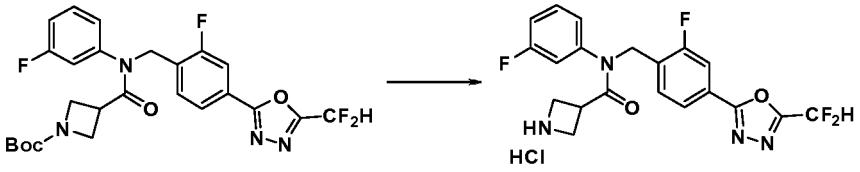
Se disolvieron 3-((2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)(3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,600 g, 1,303 mmol), sintetizado en la etapa 2, y trietilamina (0,218 ml, 1,564 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido difluoroacético (0,178 ml, 1,433 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,600 g, 85,5 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 4] Síntesis de 3-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)(3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



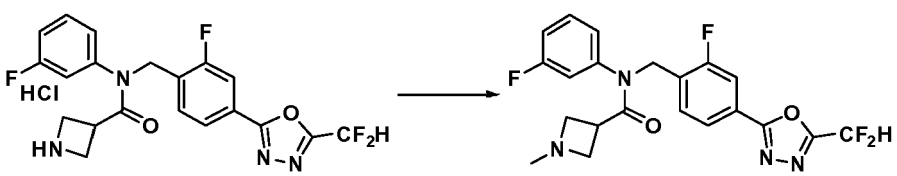
Se sintetizaron 3-((4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)(3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,600 g, 1,114 mmol), sintetizado en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,398 g, 1,671 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,500 g, 86,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 5] Síntesis de clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida



Se disolvió 3-((4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)(3-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,500 g, 0,961 mmol) sintetizado en la etapa 4 en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 1,201 ml, 4,803 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se suspendió en éter dietílico (50 ml) y se filtró. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,430 g, 98,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

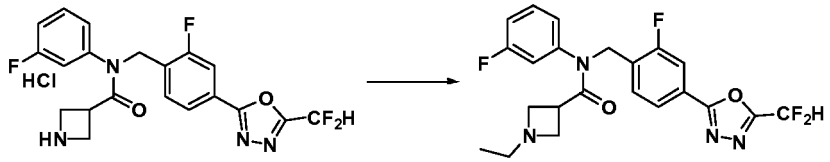
[Etapa 6] Síntesis del compuesto 11325



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5, y formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,012 ml, 0,164 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,035 g, 0,164 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,007 g, 14,7 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,5 Hz), 7,53 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,34 (td, 1H, *J* = 8,2, 6,4 Hz), 7,09 (td, 1H, *J* = 8,3, 2,3 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 68,9, 34,4 Hz), 6,76 - 6,66 (m, 2H), 4,99 (d, 2H, *J* = 19,7 Hz), 3,60 (dd, 2H, *J* = 18,8, 10,8 Hz), 3,46 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,35 (dt, 1H, *J* = 16,2, 8,1 Hz), 2,44 (d, 3H, *J* = 13,4 Hz); **EMBR** (EN) m/z 435,2 (M^++1).

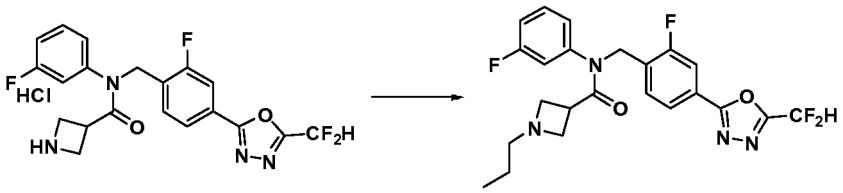
Ejemplo 64: Síntesis del compuesto 11326, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-etil-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y acetaldehído (0,009 ml, 0,164 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,035 g, 0,164 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,007 g, 14,3 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,5 Hz), 7,54 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,33 (td, 1H, *J* = 8,1, 6,4 Hz), 7,08 (td, 1H, *J* = 8,3, 1,9 Hz), 6,93 (dd, 1H, *J* = 69,2, 34,1 Hz), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 4,99 (d, 2H, *J* = 19,8 Hz), 3,50 - 3,18 (m, 5H), 2,59 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); **EMBR** (EN) m/z 449,3 (M++1).

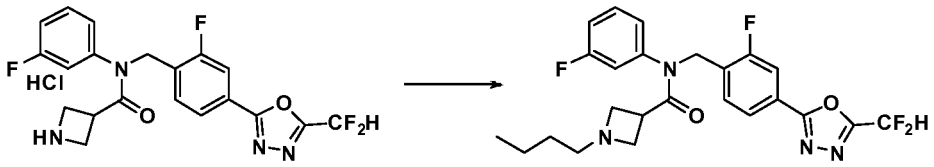
Ejemplo 65: Síntesis del compuesto 11327, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-1-propilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y propionaldehído (0,010 g, 0,164 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,035 g, 0,164 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, 33,6 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, *J* = 15,7, 8,0 Hz), 7,32 (tt, 1H, *J* = 11,9, 5,9 Hz), 7,07 (td, 1H, *J* = 8,1, 2,1 Hz), 6,90 (dd, 1H, *J* = 58,6, 44,7 Hz), 6,77 - 6,68 (m, 2H), 4,99 (d, 2H, *J* = 16,3 Hz), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,31 (m, 3H), 2,57 (dd, 2H, *J* = 18,4, 10,5 Hz), 1,39 (dc, 2H, *J* = 14,9, 7,4 Hz), 0,90 - 0,81 (m, 3H); **EMBR** (EN) m/z 463,2 (M++1).

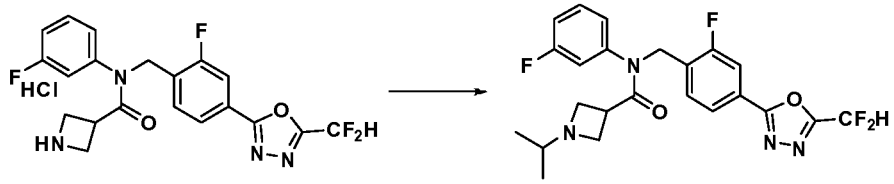
Ejemplo 66: Síntesis del compuesto 11328, 1-butil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y butiraldehído (0,012 g, 0,164 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,035 g, 0,164 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 38,4 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,5 Hz), 7,51 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,34 (dt, 1H, *J* = 14,2, 6,5 Hz), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H, *J* = 58,6, 44,7 Hz), 6,77 - 6,64 (m, 2H), 4,99 (d, 2H, *J* = 13,6 Hz), 3,71 - 3,56 (m, 2H), 3,56 - 3,38 (m, 3H), 2,67 (dd, 2H, J = 19,4, 11,4 Hz), 1,42 - 1,21 (m, 4H), 0,92 - 0,79 (m, 3H); **EMBR** (EN) m/z 477,3 (M^++1).

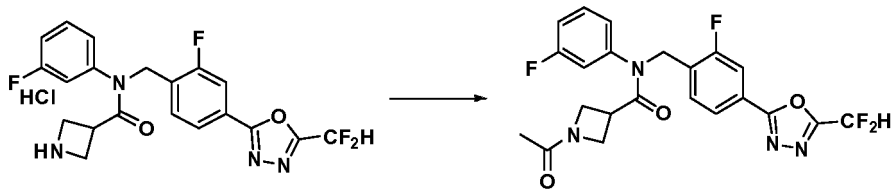
Ejemplo 67: Síntesis del compuesto 11329, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-1-isopropilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y acetona (0,012 ml, 0,164 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,035 g, 0,164 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,010 g, 19,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,5 Hz), 7,54 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,33 (tt, 1H, *J* = 12,4, 6,2 Hz), 7,07 (td, 1H, *J* = 8,2, 2,0 Hz), 7,05 - 6,77 (m, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 2H), 4,98 (d, 2H, *J* = 19,6 Hz), 3,43 (s, 2H), 3,37 - 3,22 (m, 3H), 2,61 - 2,48 (m, 1H), 1,02 - 0,92 (m, 6H); **EMBR** (EN) m/z 463,2 (M^++1).

Ejemplo 68: Síntesis del compuesto 11330, 1-acetil-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida

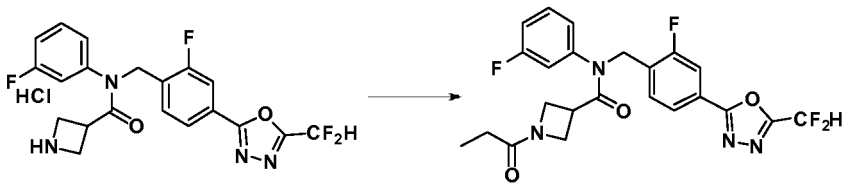


Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,009 ml, 0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 90 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, 31,6 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,6 Hz), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,09 (td, 1H, *J* = 8,2, 2,4 Hz), 7,06 - 6,78 (m, 1H), 6,74 (dt, 2H, *J* = 7,9, 6,8 Hz), 5,02 (d, 2H, *J* = 19,1 Hz),

4,45 (s, 1H), 3,99 (d, 2H, *J* = 33,8 Hz), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,31 (tt, 1H, *J* = 8,8, 6,3 Hz), 1,82 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 463,2 (M^++1).

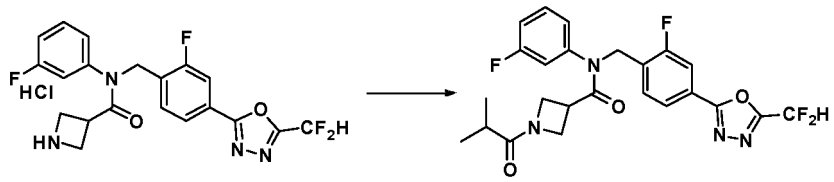
Ejemplo 69: Síntesis del compuesto 11331, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-1-propionilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de propionilo (0,011 ml, 0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 90 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 34,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,73 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,4 Hz), 7,54 (dd, 1H, *J* = 16,0, 8,3 Hz), 7,35 (dd, 1H, *J* = 14,4, 8,1 Hz), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 7,05 - 6,77 (m, 1H), 6,74 (dd, 2H, *J* = 7,5, 5,3 Hz), 5,07 - 4,99 (m, 2H), 4,35 (dd, 1H, *J* = 24,2, 19,7 Hz), 4,14 - 3,79 (m, 2H), 3,79 - 3,65 (m, 1H), 3,32 (tt, 1H, *J* = 8,9, 6,4 Hz), 2,11 - 1,94 (m, 2H), 1,08 (dd, 3H, *J* = 10,0, 5,1 Hz); **EMBR** (EN) m/z 477,3 (M^++1).

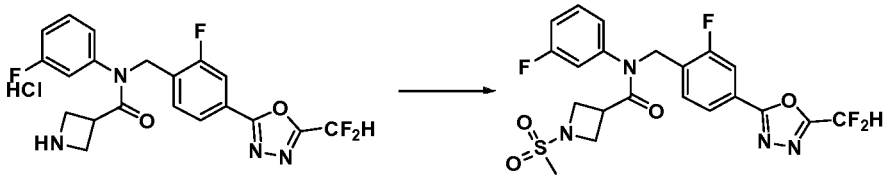
Ejemplo 70: Síntesis del compuesto 11332, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de isobutirilo (0,013 ml, 0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 90 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, 39,1 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,4 Hz), 7,72 (dt, 1H, *J* = 15,7, 7,8 Hz), 7,54 (dd, 1H, *J* = 15,6, 8,0 Hz), 7,36 (dd, 1H, *J* = 8,3, 6,3 Hz), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 7,05 - 6,78 (m, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 2H), 5,02 (d, 2H, *J* = 19,0 Hz), 4,47 (s, 1H), 4,07 - 3,62 (m, 3H), 3,38 - 3,25 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 1,11 - 0,95 (m, 6H); **EMBR** (EN) m/z 491,2 (M^++1).

Ejemplo 71: Síntesis del compuesto 11333, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)azetidina-3-carboxamida

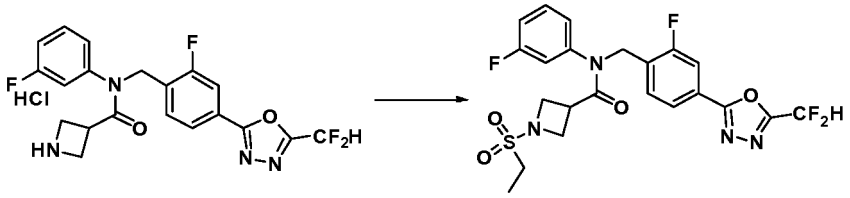


Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,009 ml,

0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 90 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, 22,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,74 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,4 Hz), 7,52 (dd, 1H, *J* = 15,1, 7,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, *J* = 11,1, 5,0 Hz), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 6,78 (m, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 5,08 - 4,98 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 2,89 (d, 3H, *J* = 5,3 Hz); **EMBR** (EN) m/z 499,2 (M^++1).

Ejemplo 72: Síntesis del compuesto 11334, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-(etilsulfonil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida

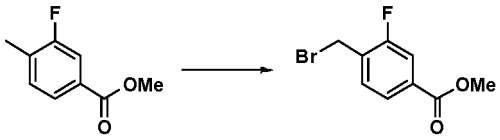


Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)azetidina-3-carboxamida (0,050 g, 0,109 mmol), sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 63, y N,N-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,015 ml, 0,120 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 90 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 35,7 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H, *J* = 15,7, 8,1 Hz), 7,35 (td, 1H, *J* = 8,1, 6,4 Hz), 7,10 (td, 1H, *J* = 8,1, 2,1 Hz), 7,07 - 6,78 (m, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 5,10 - 4,98 (m, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,41 - 3,30 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 2H), 1,34 (c, 3H, *J* = 7,4 Hz); **EMBR** (EN) m/z 513,2 (M^++1).

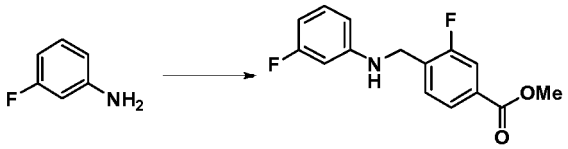
Ejemplo 73: Síntesis del compuesto 11339, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)acetamida

[Etapa 1] Síntesis de 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo



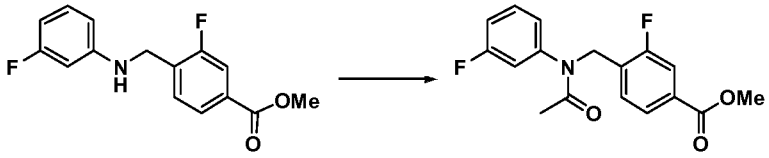
Se mezclaron 3-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (8,500 g, 50,544 mmol), 1-bromopirolidin-2,5-ona (NBS, 9,446 g, 53,071 mmol) y azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,415 g, 2,527 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (7,600 g, 60,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 2] Síntesis de 3-fluoro-4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo



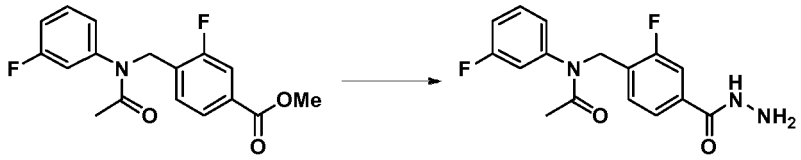
Se disolvieron 3-fluoroanilina (1,000 g, 8,999 mmol), 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (2,446 g, 9,899 mmol) sintetizado en la etapa 1 y N,N-diisopropiletilamina (3,102 ml, 17,999 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 24 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,170 g, 87,0 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] Síntesis de 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)acetamido)metil)benzoato de metilo



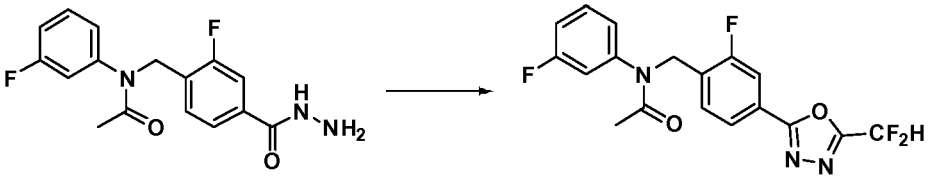
Se disolvieron 3-fluoro-4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,200 g, 0,721 mmol), sintetizado en la etapa 2, y N,N-diisopropiletilamina (0,251 ml, 1,443 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (0,061 ml, 0,866 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,210 g, 91,2 %) en forma de un aceite de color amarillo.

[Etapa 4] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)acetamida



Se mezclaron 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)acetamido)metil)benzoato de metilo (0,210 g, 0,658 mmol), sintetizado en la etapa 3, e hidrato de hidrazina (0,658 g, 13,153 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,187 g, 89,0 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

[Etapa 5] Síntesis del compuesto 11339

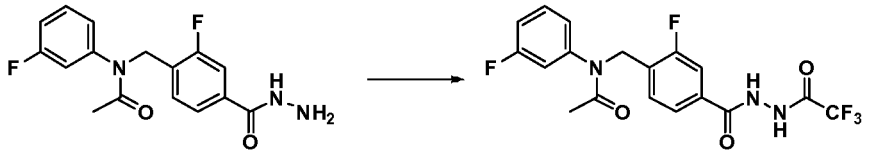


Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,090 g, 0,282 mmol), sintetizada en la etapa 4, y trietilamina (0,079 ml, 0,564 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,037 ml, 0,338 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,071 g, 66,4 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dt, 1H, *J* = 13,6, 6,8 Hz), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,32 (tt, 1H, *J* = 12,0, 6,0 Hz), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,94 - 6,75 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 1,95 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 380,2 (M^++1).

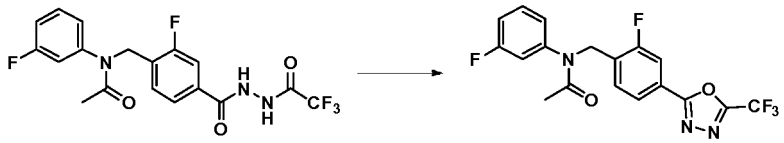
Ejemplo 74: Síntesis del compuesto 11340, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-(3-fluorofenil)acetamida

[Etapa 1] N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)acetamida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,090 g, 0,282 mmol), sintetizada en la etapa 4 del Ejemplo 73, y trietilamina (0,079 ml, 0,564 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,048 ml, 0,338 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,112 g, 95,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

[Etapa 2] Síntesis del compuesto 11340

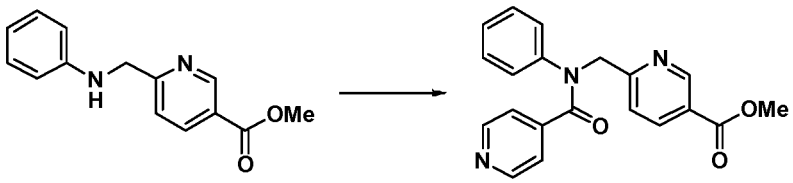


Se mezclaron N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)acetamida (0,120 g, 0,289 mmol), sintetizada en la etapa 1, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,103 g, 0,433 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,029 g, 25,3 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,4 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 7,61 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,34 (td, 1H, *J* = 8,1, 6,5 Hz), 7,05 (td, 1H, *J* = 8,3, 2,1 Hz), 6,84 (dd, 2H, *J* = 22,0, 8,5 Hz), 5,03 (s, 2H), 1,95 (s, 3H); **EMBR** (EN) m/z 398,1 (M^++1).

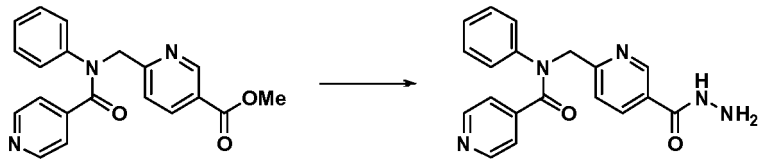
Ejemplo 75: Síntesis del compuesto 11341, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-N-fenilisonicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de 6-((N-fenilisonicotinamido)metil)nicotinato de metilo



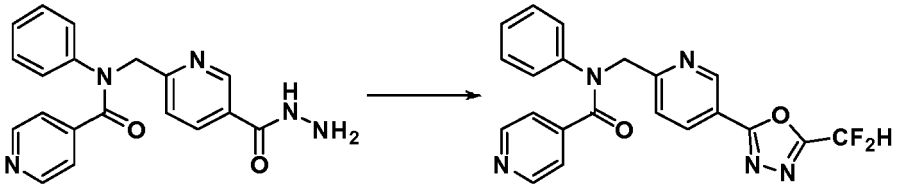
Se disolvieron 6-((fenilamino)metil)nicotinato de metilo (0,050 g, 0,206 mmol) y trietilamina (0,058 ml, 0,413 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió clorhidrato de cloruro de isonicotinoílo (0,044 g, 0,248 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,071 g, 99,0 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilisonicotinamida



Se disolvieron 6-((N-fenilisonicotinamido)metil)nicotinato de metilo (0,071 g, 0,204 mmol), sintetizado en la etapa 1, e hidrato de hidrazina (0,199 ml, 4,088 mmol) en etanol (10 ml) a 90 ºC y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,070 g, 98,6 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] Síntesis del compuesto 11341

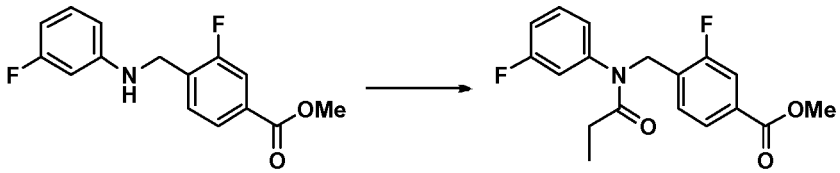


Se disolvieron N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilisonicotinamida (0,070 g, 0,202 mmol), sintetizada en la etapa 2, y trietilamina (0,056 ml, 0,403 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,028 ml, 0,262 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 100 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 54,8 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 8,47 (d, 2H, *J* = 5,3 Hz), 8,38 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,25 - 7,16 (m, 5H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,09 - 6,79 (m, 1H), 5,28 (d, 2H, *J* = 21,7 Hz); **EMBR** (EN) m/z 408,3 (M^++1).

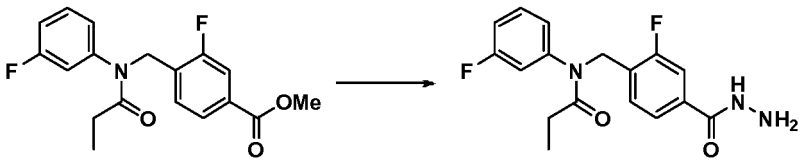
Ejemplo 76: Síntesis del compuesto 11356, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)propionamida

[Etapa 1] Síntesis de 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)propionamido)metil)benzoato de metilo



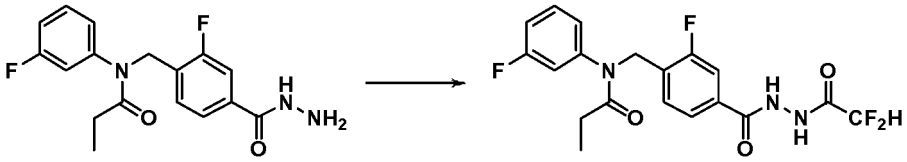
Se disolvieron 3-fluoro-4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,361 mmol), sintetizado en la etapa 2 del Ejemplo 73, y N,N-diisopropiletilamina (0,126 ml, 0,721 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de propionilo (0,041 ml, 0,469 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,100 g, 83,2 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)propionamida



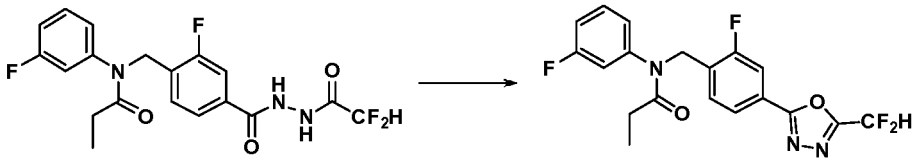
Se mezclaron 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)propionamido)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,300 mmol), sintetizado en la etapa 1, y monohidrato de hidrazina (0,292 ml, 6,000 mmol) en etanol (6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,098 g, 98,0 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] Síntesis de N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)propionamida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)propionamida (0,098 g, 0,294 mmol), sintetizada en la etapa 2, y trietilamina (0,082 ml, 0,588 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,038 ml, 0,353 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,120 g, 99,2 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11356

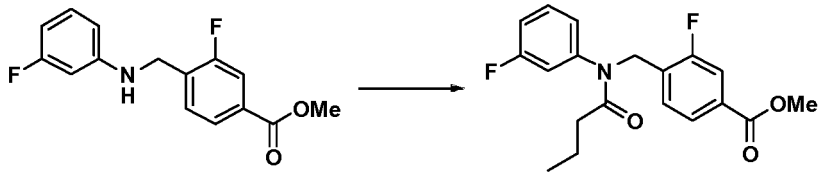


Se mezclaron N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)propionamida (0,120 g, 0,292 mmol), sintetizada en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,104 g, 0,438 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 15,7 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 8,47 (d, 2H, *J* = 5,3 Hz), 8,38 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,25 - 7,16 (m, 5H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,09 - 6,79 (m, 1H), 5,28 (d, 2H, *J* = 21,7 Hz); **EMBR** (EN) m/z 408,3 (M^++1).

Ejemplo 77: Síntesis del compuesto 11357, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)butiramida

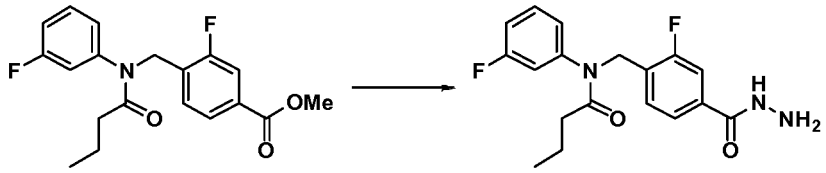
[Etapa 1] Síntesis de 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)butiramido)metil)benzoato de metilo



Se disolvieron 3-fluoro-4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,361 mmol), sintetizado en la etapa 2 del Ejemplo 73, y N,N-diisopropiletilamina (0,126 ml, 0,721 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente

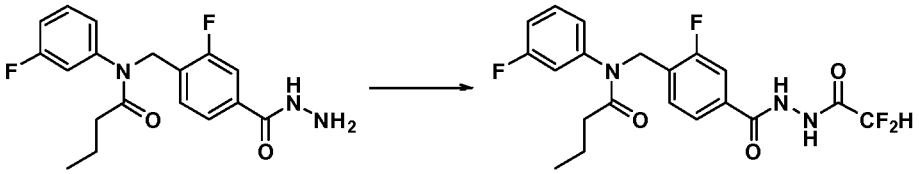
y se añadió cloruro de butirilo (0,049 ml, 0,469 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,103 g, 82,2 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)butiramida



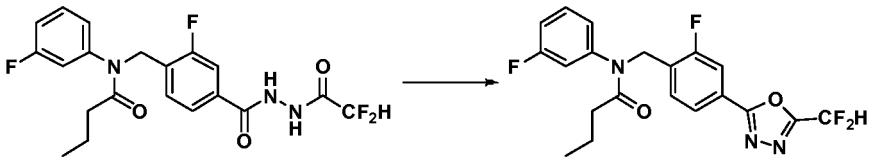
Se mezclaron 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)butiramido)metil)benzoato de metilo (0,103 g, 0,297 mmol), sintetizado en la etapa 1, y monohidrato de hidrazina (0,288 ml, 5,930 mmol) en etanol (6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,100 g, 97,1 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] Síntesis de N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)butiramida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)butiramida (0,100 g, 0,288 mmol), sintetizada en la etapa 2, y trietilamina (0,080 ml, 0,576 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,038 ml, 0,345 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,120 g, 98,0 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11357

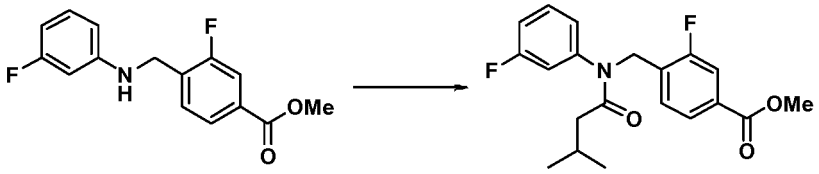


Se mezclaron N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)butiramida (0,120 g, 0,282 mmol), sintetizada en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,101 g, 0,423 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, 10,4 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,7 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,7 Hz), 7,59 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,33 (td, 1H, *J* = 8,1, 6,3 Hz), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,93 - 6,75 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 2,10 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,64 (h, 2H, *J* = 7,4 Hz), 0,86 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz); **EMBR** (EN) m/z 408,2 (M^++1).

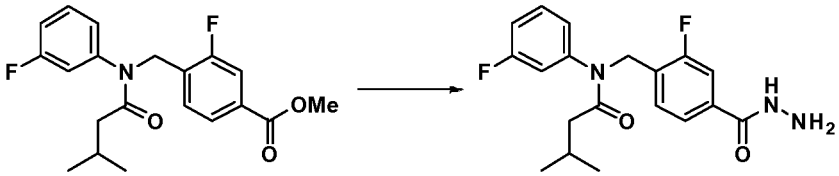
Ejemplo 78: Síntesis del compuesto 11358, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-3-metilbutanamida

[Etapa 1] Síntesis de 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)-3-metilbutanamido)metil)benzoato de metilo



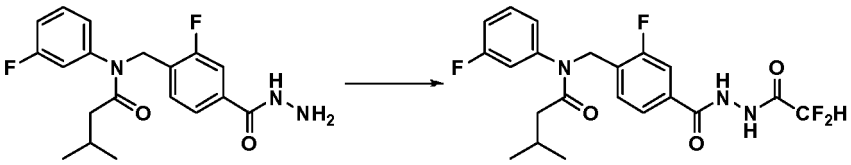
Se disolvieron 3-fluoro-4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo (0,100 g, 0,361 mmol), sintetizado en la etapa 2 del Ejemplo 73, y N,N-diisopropiletilamina (0,126 ml, 0,721 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de 3-metilbutanoílo (0,057 ml, 0,469 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,115 g, 88,2 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)-3-metilbutanamida



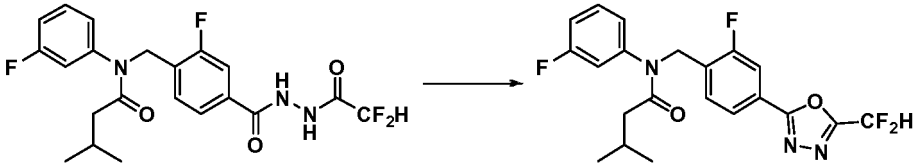
Se mezclaron 3-fluoro-4-((N-(3-fluorofenil)-3-metilbutanamido)metil)benzoato de metilo (0,115 g, 0,318 mmol), sintetizado en la etapa 1, y monohidrato de hidrazina (0,309 ml, 6,364 mmol) en etanol (6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,105 g, 91,3 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 3] N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-3-metilbutanamida



Se disolvieron N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)-N-(3-fluorofenil)-3-metilbutanamida (0,105 g, 0,291 mmol), sintetizada en la etapa 2, y trietilamina (0,081 ml, 0,581 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,038 ml, 0,349 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,122 g, 95,6 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11358

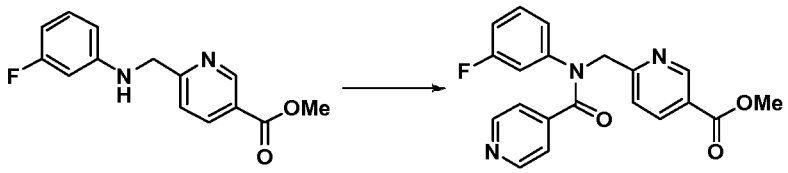


Se mezclaron N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-3-metilbutanamida (0,140 g, 0,319 mmol), sintetizada en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,114 g, 0,478 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, 8,2 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,7 Hz), 7,60 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,33 (td, 1H, *J* = 8,1, 6,3 Hz), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,93 - 6,74 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,18 (dc, 1H, *J* = 13,5, 6,7 Hz), 2,01 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 0,87 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz); **EMBR** (EN) m/z 422,3 (M^++1).

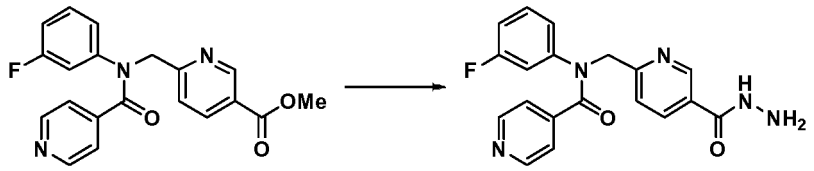
Ejemplo 79: Síntesis del compuesto 11359, N-(3-fluorofenil)-N-((5-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)isonicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de 6-((N-(3-fluorofenil)isonicotinamido)metil)nicotinato de metilo



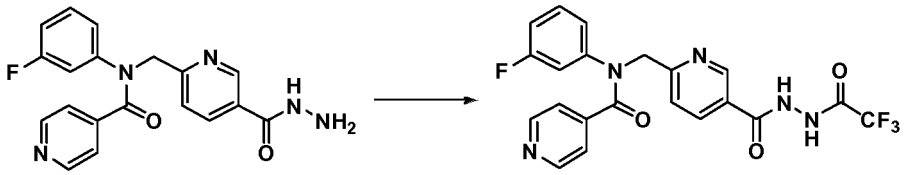
Se disolvieron 6-(((3-fluorofenil)amino)metil)nicotinato de metilo (0,200 g, 0,768 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,268 ml, 1,537 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió clorhidrato de cloruro de isonicotinoílo (0,178 g, 0,999 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 100 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,277 g, 98,7 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis de N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)isonicotinamida



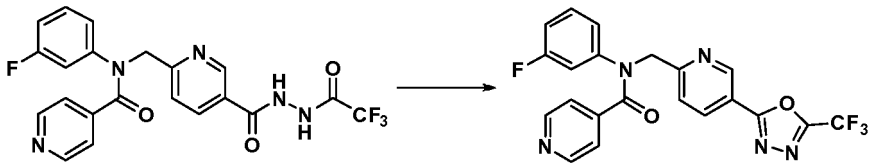
Se mezclaron 6-((N-(3-fluorofenil)isonicotinamido)metil)nicotinato de metilo (0,277 g, 0,758 mmol), sintetizado en la etapa 1, y monohidrato de hidrazina (0,737 ml, 15,163 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 120 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,220 g, 79,4 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de N-(3-fluorofenil)-N-((5-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)isonicotinamida



Se disolvieron N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)isonicotinamida (0,100 g, 0,274 mmol), sintetizada en la etapa 2, y trietilamina (0,076 ml, 0,547 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,050 ml, 0,356 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,121 g, 95,8 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 4] Síntesis del compuesto 11359

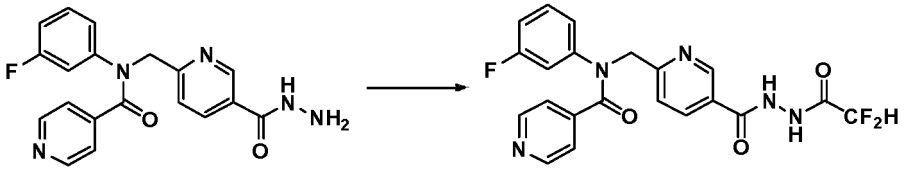


Se mezclaron N-(3-fluorofenil)-N-((5-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)isonicotinamida (0,130 g, 0,282 mmol), sintetizada en la etapa 3, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,101 g, 0,423 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, 19,2 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,37 - 9,26 (m, 1H), 8,61 - 8,48 (m, 2H), 8,40 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (td, 1H, *J* = 8,2, 6,2 Hz), 7,02 (dt, 1H, *J* = 9,4, 2,3 Hz), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 5,28 (s, 2H); **EMBR** (EN) m/z 444,3 (M^++1).

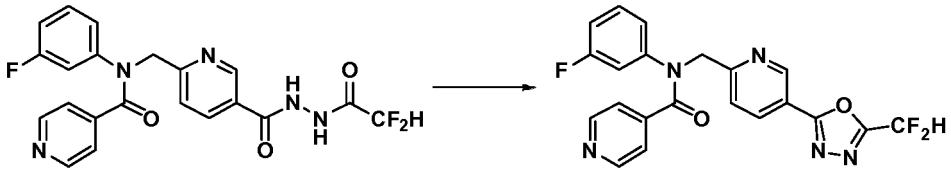
Ejemplo 80: Síntesis del compuesto 11360, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida



Se disolvieron N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)isonicotinamida (0,120 g, 0,328 mmol), sintetizada en la etapa 2 del Ejemplo 79, y trietilamina (0,092 ml, 0,657 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,046 ml, 0,427 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,140 g, 96,1 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 2] Síntesis del Compuesto 11360

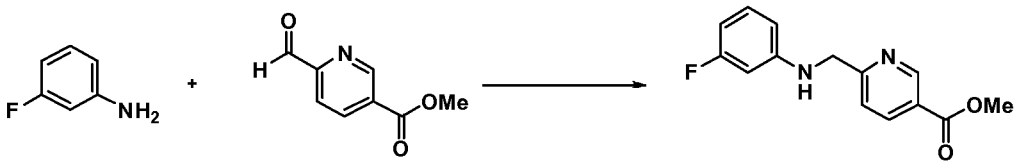


Se mezclaron N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)isonicotinamida (0,140 g, 0,316 mmol), sintetizada en la etapa 1, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,113 g, 0,474 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,021 g, 15,6 %) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 - 9,24 (m, 1H), 8,57 - 8,48 (m, 2H), 8,40 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,24 (d, 2H, *J* = 1,5 Hz), 7,18 (td, 1H, *J* = 8,2, 6,3 Hz), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 3H), 5,27 (s, 2H); **EMBR** (EN) m/z 426,3 (M++1).

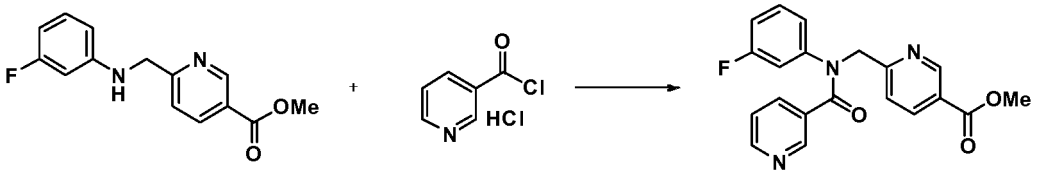
Ejemplo 81: Síntesis del compuesto 11376, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)nicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de 6-(((3-fluorofenil)amino)metil)nicotinato de metilo



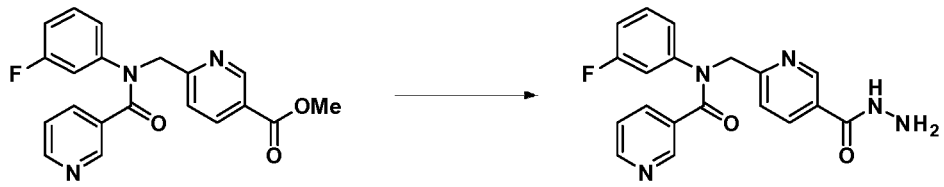
Se disolvieron 3-fluoroanilina (1,500 g, 13,499 mmol) y 6-formilnicotinato de metilo (2,452 g, 14,849 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,291 g, 20,248 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,830 g, 80,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

[Etapa 2] Síntesis de 6-((N-(3-fluorofenil)nicotinamido)metil)nicotinato de metilo



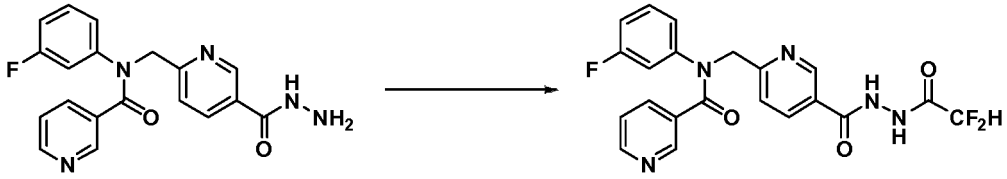
Se disolvieron 6-(((3-fluorofenil)amino)metil)nicotinato de metilo (0,100 g, 0,384 mmol), sintetizado en la etapa 1, y trietilamina (0,107 ml, 0,768 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió clorhidrato de cloruro de nicotinoílo (0,103 g, 0,576 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,111 g, 79,1 %) en forma de un aceite de color amarillo.

[Etapa 3] Síntesis de N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)nicotinamida



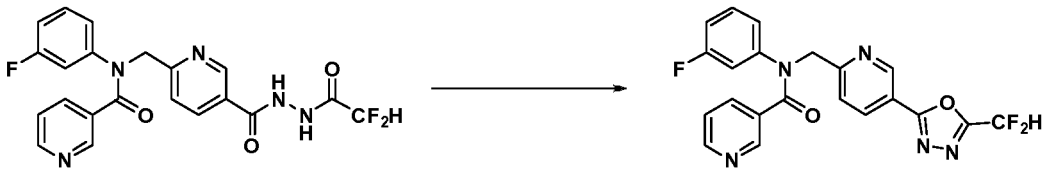
Se mezclaron 6-((N-(3-fluorofenil)nicotinamido)metil)nicotinato de metilo (0,111 g, 0,304 mmol), sintetizado en la etapa 2, y monohidrato de hidrazina (0,295 ml, 6,076 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,108 g, 97,3 %) en forma de un aceite de color amarillo.

[Etapa 4] Síntesis de N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)nicotinamida



Se disolvieron N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)nicotinamida (0,111 g, 0,304 mmol), sintetizada en la etapa 3, y trietilamina (0,085 ml, 0,608 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,050 ml, 0,456 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,133 g, 98,7 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 5] Síntesis del compuesto 11376

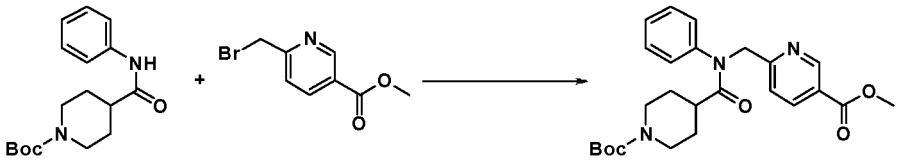


Se mezclaron N-((5-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)nicotinamida (0,140 g, 0,316 mmol), sintetizada en la etapa 4, y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,226 g, 0,947 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 13,4 %) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 - 9,24 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 8,64 - 8,51 (m, 2H), 8,41 (ddd, 1H, *J* = 8,3, 3,6, 2,3 Hz), 7,81 - 7,62 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,88 - 6,42 (m, 2H), 5,32 (d, 2H, *J* = 2,8 Hz); **EMBR** (EN) m/z 426,4 (M^++1).

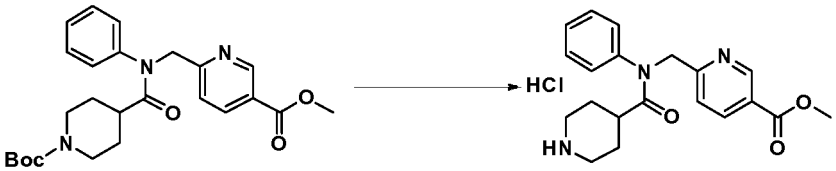
Ejemplo 82: Síntesis del compuesto 11414, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-1-metil-N-fenilpipetidina-4-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 6-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo



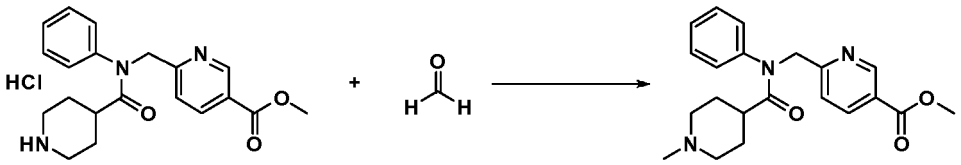
Se disolvió 4-(fenilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,400 g, 1,314 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,079 g, 1,971 mmol) lentamente a la solución mientras la temperatura se mantenía a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,333 g, 1,446 mmol) a la solución de reacción, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de finalizar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 40 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,390 g, 65,4 %) en forma de un sólido espumoso.

[Etapa 2] Síntesis de clorhidrato de 6-((N-fenilpiperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo



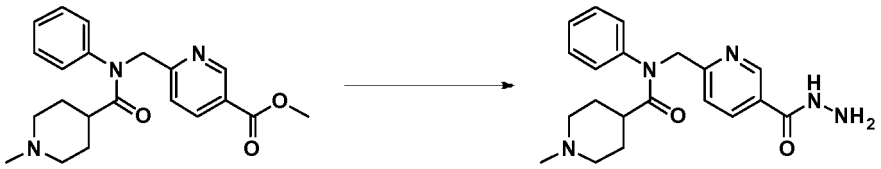
Se disolvió 6-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo (0,390 g, 0,860 mmol), sintetizado en la etapa 1, en diclorometano (30 ml) y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 2,150 ml, 8,599 mmol) a la solución a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,330 g, 98,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de 6-((1-metil-N-fenilpiperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo



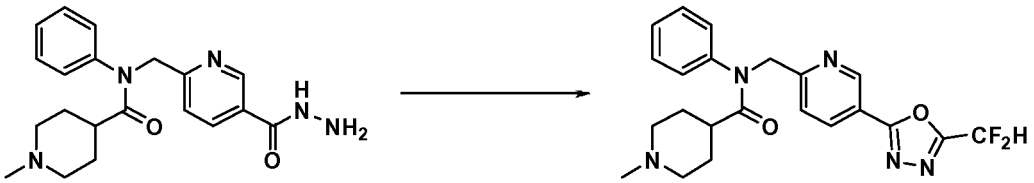
Se disolvieron clorhidrato de 6-((N-fenilpiperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo (0,150 g, 0,385 mmol) sintetizado en la etapa 2, formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,143 ml, 1,924 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,204 g, 0,962 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, 84,9 %) en forma de un sólido espumoso.

[Etapa 4] Síntesis de N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-1-metil-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron 6-((1-metil-N-fenilpiperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo (0,120 g, 0,327 mmol), sintetizado en la etapa 3, y monohidrato de hidrazina (0,079 ml, 1,633 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 5 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,115 g, 95,8 %) en forma de un sólido espumoso.

[Etapa 5] Síntesis del compuesto 11414

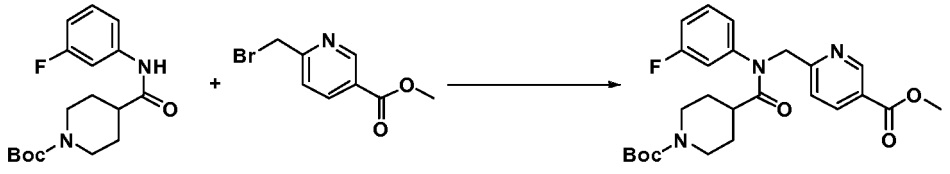


Se disolvieron N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-1-metil-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,200 g, 0,544 mmol) sintetizada en la etapa 4, anhídrido 2,2-difluoroacético (0,178 ml, 1,633 mmol) y trietilamina (0,152 ml, 1,089 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (placa de SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 20 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,002 g, 0,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 - 9,24 (m, 1H), 8,36 (dd, 1H, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,58 - 7,33 (m, 5H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,10 - 6,80 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,46 (d, 2H, *J* = 11,1 Hz), 3,26 (d, 2H, *J* = 11,8 Hz), 2,91 (s, 2H), 2,74 (d, 3H, *J* = 4,1 Hz), 2,36 (s, 1H), 1,96 (d, 2H, *J* = 14,7 Hz); **EMBR** (EN) m/z 428,5 (M^++1).

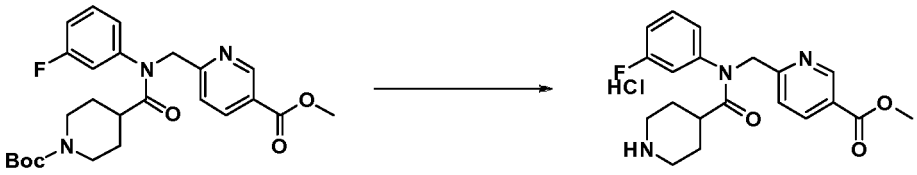
Ejemplo 83: Síntesis del compuesto 11418, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-N-(3-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 6-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-N-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo



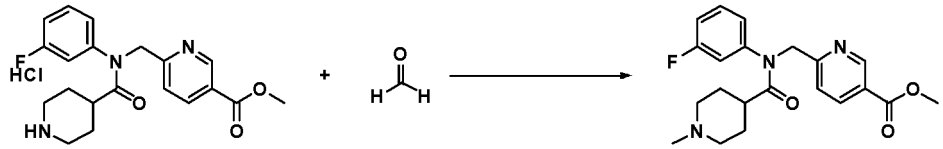
Se disolvió 4-((3-fluorofenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,400 g, 1,241 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió hidruro sódico (60,00 %, 0,074 g, 1,861 mmol) lentamente a la solución mientras la temperatura se mantenía a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,314 g, 1,365 mmol) a la solución de reacción, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción a 0 ºC, seguido de agitación durante 5 minutos. Después de finalizar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 5 % al 40 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,400 g, 68,4 %) en forma de un sólido espumoso.

[Etapa 2] Síntesis de clorhidrato de 6-((N-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo



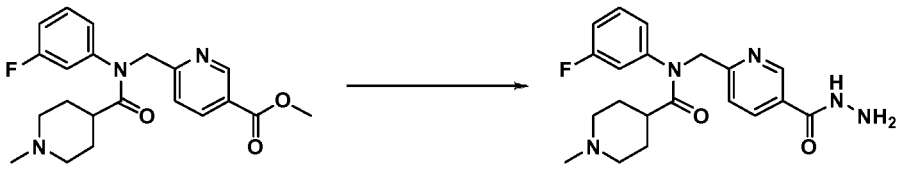
Se disolvió 6-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-N-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo (0,400 g, 0,848 mmol) sintetizado en la etapa 1 en diclorometano (30 ml) y se añadió ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 2,121 ml, 8,483 mmol) a la solución a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,340 g, 98,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de 6-((N-(3-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo



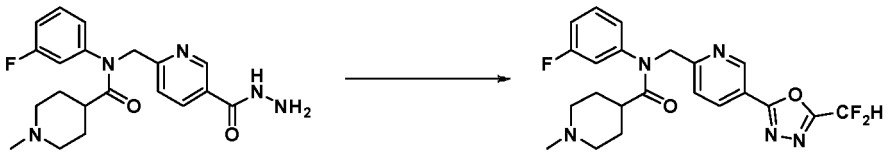
Se disolvieron clorhidrato de 6-((N-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo (0,150 g, 0,368 mmol) sintetizado en la etapa 2, formaldehído (solución al 37,00 % en agua, 0,137 ml, 1,839 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,156 g, 0,736 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, 91,7 %) en forma de un sólido espumoso.

[Etapa 4] Síntesis de N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron 6-((N-(3-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo (0,130 g, 0,337 mmol), sintetizado en la etapa 3, y monohidrato de hidrazina (0,082 ml, 1,686 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 5 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, 92,3 %) en forma de un sólido espumoso.

[Etapa 5] Síntesis del compuesto 11418

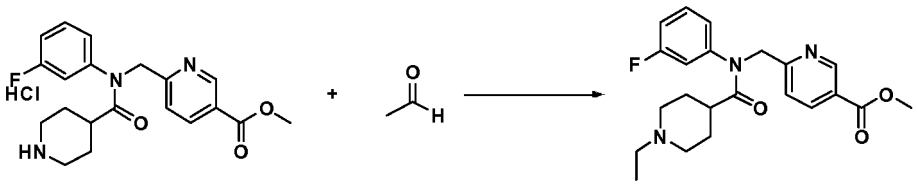


Se disolvieron N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida (0,200 g, 0,519 mmol), sintetizada en la etapa 4, y trietilamina (0,145 ml, 1,038 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,085 ml, 0,778 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró, y a continuación el material obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía (placa de SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, 6,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,10 - 6,82 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,42 - 2,32 (m, 5H), 1,99 - 1,78 (m, 5H); **EMBR** (EN) m/z 446,4 (M^++1).

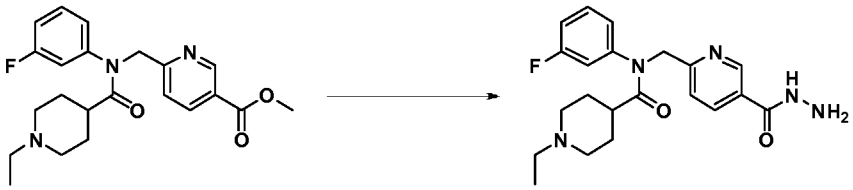
Ejemplo 84: Síntesis del compuesto 11419, N-((5-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)-1-etil-N-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 6-((1-etil-N-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo



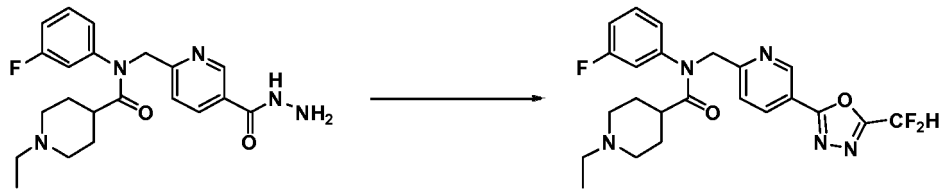
Se disolvieron clorhidrato de 6-((N-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo (0,150 g, 0,368 mmol) sintetizado en la etapa 2 del Ejemplo 83, acetaldehído (0,104 ml, 1,839 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,156 g, 0,736 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,130 g, 88,5 %) en forma de un sólido espumoso.

[Etapa 2] Síntesis de 1-etil-N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)piperidina-4-carboxamida



Se disolvieron 6-((1-etil-N-(3-fluorofenil)piperidina-4-carboxamido)metil)nicotinato de metilo (0,130 g, 0,325 mmol), sintetizado en la etapa 1, y monohidrato de hidrazina (0,079 ml, 1,627 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = del 5 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, 92,3 %) en forma de un sólido espumoso.

[Etapa 3] Síntesis del compuesto 11419

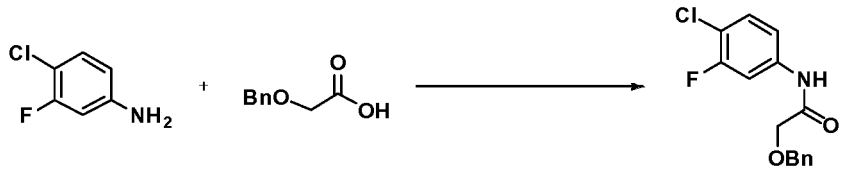


Se disolvieron 1-etil-N-(3-fluorofenil)-N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)piperidina-4-carboxamida (0,200 g, 0,501 mmol), sintetizada en la etapa 2, y trietilamina (0,140 ml, 1,001 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,082 ml, 0,751 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró, y a continuación el material obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía (placa de SiO_2, 20 x 20 x 1 mm; metanol/diclorometano = 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, 6,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,12 - 6,82 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,63 - 2,16 (m, 4H), 2,01 - 1,90 (m, 5H), 1,18 (m, 3H); **EMBR** (EN) m/z 460,5 (M^++1).

Ejemplo 85: Síntesis del compuesto 11534, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(pirolidin-1-il)acetamida

[Etapa 1] Síntesis de 2-(benciloxi)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida

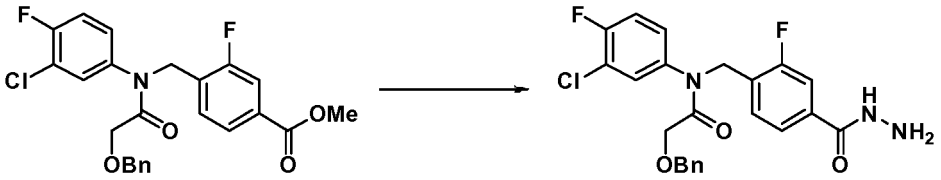


Se disolvieron 4-cloro-3-fluoroanilina (1,000 g, 6,870 mmol), ácido 2-(benciloxi)acético (1,179 ml, 8,244 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, 2,133 g, 13,740 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 1,857 g, 13,740 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,393 ml, 13,740 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,880 g, 93,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

[Etapa 2] Síntesis de 4-((2-(benciloxi)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)acetamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo

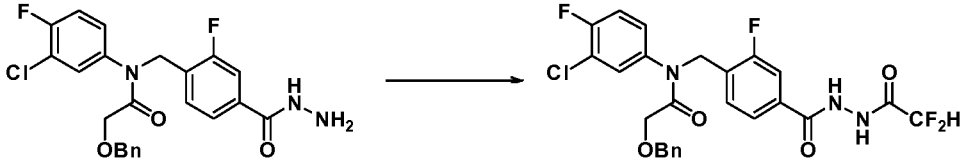
Se disolvieron 2-(benciloxi)-N-(4-cloro-3-fluorofenil)acetamida (1,880 g, 6,401 mmol), sintetizada en la etapa 1, y carbonato de calcio (1,327 g, 9,601 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 ºC y se añadió 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (1,898 g, 7,681 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,780 g, 60,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.

[Etapa 3] Síntesis de 2-(benciloxi)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)acetamida



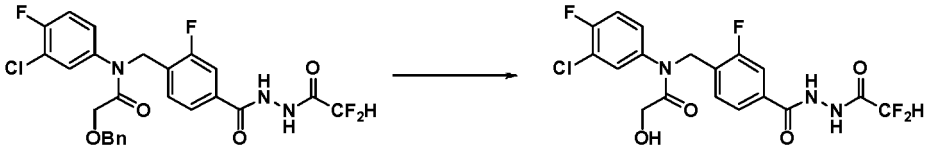
Se disolvieron 4-((2-(benciloxi)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)acetamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo (1,780 g, 3,871 mmol), sintetizado en la etapa 2, y monohidrato de hidrazina (5,644 ml, 116,120 mmol) en etanol (8 ml)/agua (2 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 80 ºC durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (1,580 g, 88,8 %, sólido de color amarillo).

[Etapa 4] Síntesis de 2-(benciloxi)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)acetamida



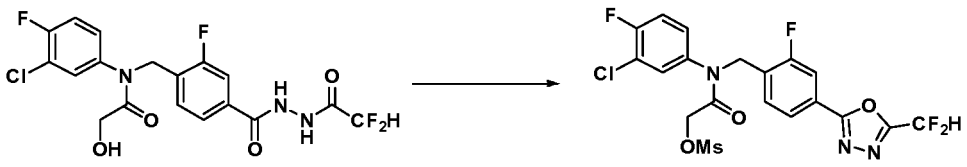
Se disolvieron 2-(benciloxi)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)acetamida (1,580 g, 3,436 mmol), sintetizada en la etapa 3, y trietilamina (0,958 ml, 6,871 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,513 ml, 4,123 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,120 g, 60,6 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 5] Síntesis de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-2-hidroxiacetamida



Se disolvió 2-(benciloxi)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)acetamida (0,880 g, 1,636 mmol) sintetizada en la etapa 4 en metanol (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió Pd al 10 %/C (600 mg) lentamente a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas en un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar los sólidos y se añadió agua al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,658 g, 89,8 %) en forma de un aceite de color amarillo.

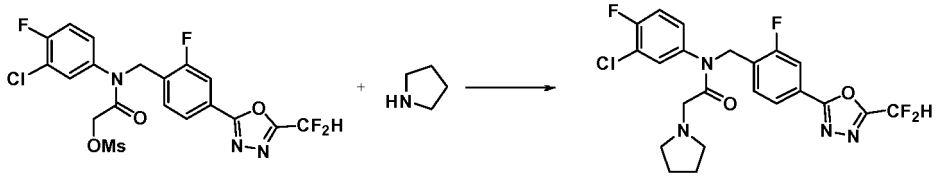
[Etapa 6] Síntesis de metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo



Se disolvieron N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)-2-hidroxiacetamida (0,658 g, 1,470 mmol), sintetizada en la etapa 5, y N,N-diisopropiletilamina (0,768 ml, 4,409 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,284 ml, 3,674 mmol) a la

solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,254 g, 34,0 %) en forma de un aceite de color amarillo.

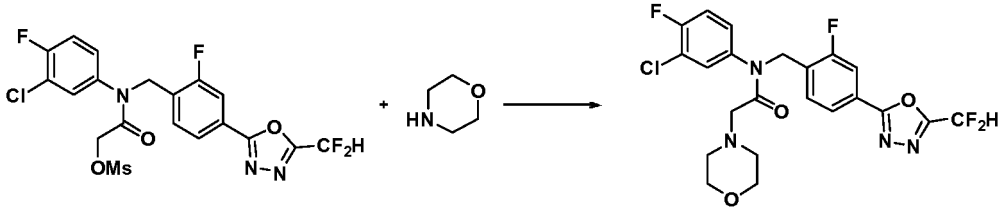
[Etapa 7] Síntesis del compuesto 11534



Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,050 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 6, pirrolidina (0,011 g, 0,148 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,013 g, 27,3 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,7 Hz), 7,65 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, *J* = 6,2, 2,6 Hz), 7,22 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 6,75 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 4H), 3,20 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz), 2,17 (d, 4H, *J* = 6,2 Hz); **EMBR** (EN) m/z 483,4 (M++1).

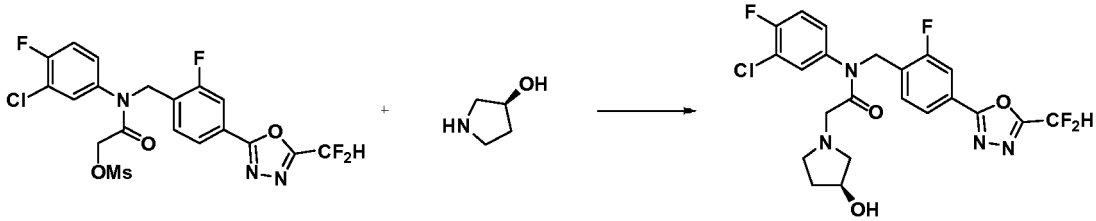
Ejemplo 86: Síntesis del compuesto 11535, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-morfolinoacetamida



Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,050 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 6 del Ejemplo 85, morfolina (0,013 ml, 0,148 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,042 g, 85,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (ddd, 1H, *J* = 8,0, 4,9, 1,7 Hz), 7,73 (ddd, 1H, *J* = 9,8, 8,0, 1,7 Hz), 7,62 (td, 1H, *J* = 7,6, 2,3 Hz), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 6,76 (m, 1H), 5,03 - 4,90 (m, 2H), 3,82 (dt, 4H, *J* = 23,4, 4,8 Hz), 3,27 - 3,04 (m, 2H), 2,77 (d, 4H, *J* = 55,3 Hz); **EMBR** (EN) m/z 499,5 (M^++1).

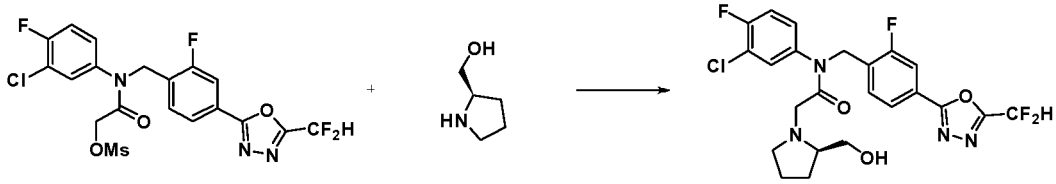
Ejemplo 87: Síntesis del compuesto 11536, (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida



Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,050 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 6 del Ejemplo 85, (S)-pirrolidin-3-ol (0,013 g, 0,148 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,044 g, 89,6 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz), 7,79 - 7,51 (m, 2H), 7,24 - 7,05 (m, 3H), 6,92 (t, 1H, *J* = 51,8 Hz), 5,02 (s, 2H), 4,21 - 3,43 (m, 4H), 3,27 (d, 1H, *J* = 47,5 Hz), 2,49 (s, 5H); **EMBR** (EN) m/z 499,5 (M^++1).

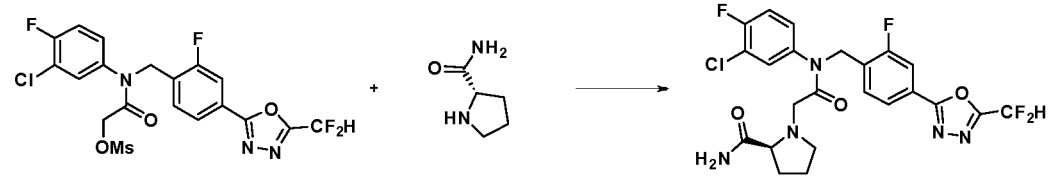
Ejemplo 88: Síntesis del compuesto 11537, (R)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)acetamida



Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,050 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 6 del Ejemplo 85, (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,015 g, 0,148 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/hexano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,019 g, 37,6 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (ddd, 1H, *J* = 8,2, 6,9, 1,7 Hz), 7,75 (ddd, 1H, *J* = 9,9, 6,1, 1,7 Hz), 7,60 (dt, 1H, *J* = 14,8, 7,6 Hz), 7,25 - 7,05 (m, 3H), 7,03 - 6,77 (m, 1H), 5,08 - 4,92 (m, 2H), 3,92 - 2,66 (m, 7H), 2,29 - 1,47 (m, 4H); **EMBR** (EN) m/z 513,5 (M^++1).

Ejemplo 89: Síntesis del compuesto 11538, (S)-1-(2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxamida

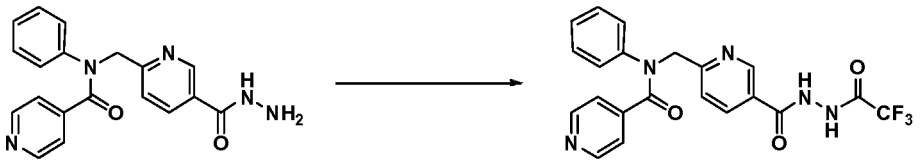


Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,050 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 6 del Ejemplo 85, (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,017 g, 0,148 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 4 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,041 g, 79,2 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (td, 1H, *J* = 7,4, 1,6 Hz), 7,75 (ddd, 1H, *J* = 9,8, 6,0, 1,6 Hz), 7,60 (dt, 1H, *J* = 14,8, 7,5 Hz), 7,25 - 7,05 (m, 2H), 7,06 - 6,76 (m, 2H), 5,09 - 4,91 (m, 2H), 3,85 - 2,98 (m, 6H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 2,22 - 1,68 (m, 4H); **EMBR** (EN) m/z 526,5 (M^++1).

Ejemplo 90: Síntesis del compuesto 11584, N-fenil-N-((5-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)metil)isonicotinamida

[Etapa 1] Síntesis de N-fenil-N-((5-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)isonicotinamida



Se disolvieron N-((5-(hidrazinacarbonil)piridin-2-il)metil)-N-fenilisonicotinamida (1,000 g, 2,879 mmol), sintetizada en la etapa 2 del Ejemplo 75, y trietilamina (0,802 ml, 5,757 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,813 ml, 5,757 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (0,750 g, 61,2 %) en forma de un aceite incoloro.

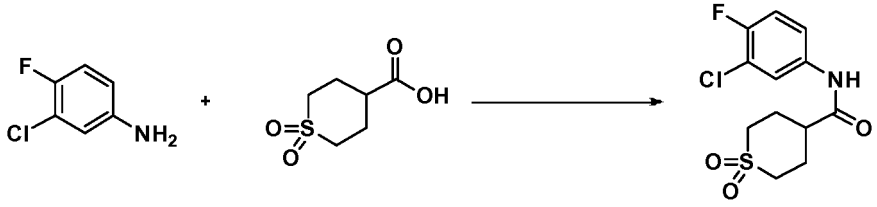
[Etapa 2] Síntesis del compuesto 11584

Se mezclaron N-fenil-N-((5-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)metil)isonicotinamida (0,900 g, 2,030 mmol), sintetizada en la etapa 1, 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess, 0,484 g, 2,030 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó por irradiación con microondas a 150 ºC durante 30 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 80 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 60 %) y se concentró, y a continuación el producto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía (SiO_2, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 60 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,470 g, 54,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (m, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 5,32 (s, 2H); **EMBR** (EN) m/z 426,4 (M^++1).

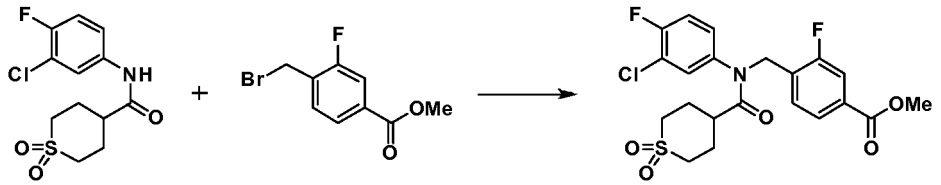
Ejemplo 91: Síntesis del compuesto 11602, 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida



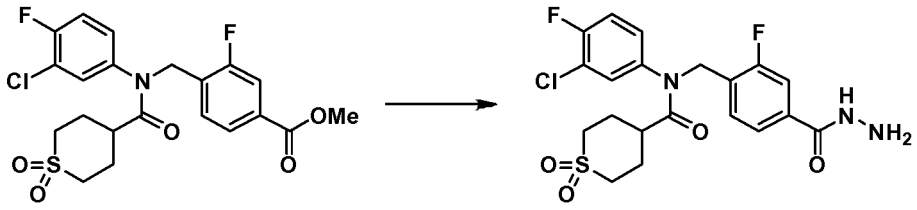
Se disolvieron 3-cloro-4-fluoroanilina (0,700 g, 4,809 mmol), 1,1-dióxido del ácido tetrahidro-2H-tiopirano-4-carboxílico (0,943 g, 5,290 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl, 1,844 g, 9,618 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 1,300 g, 9,618 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,675 ml, 9,618 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,988 g, 67,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 2] Síntesis de 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo



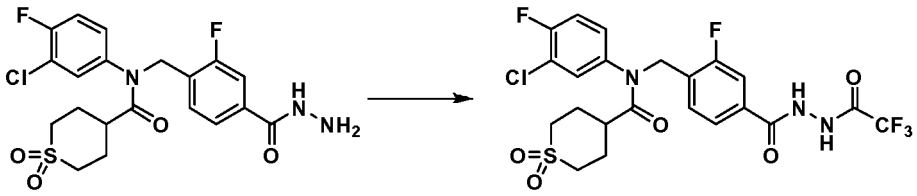
Se disolvieron 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida (1,000 g, 3,271 mmol), sintetizado en la etapa 1, e hidruro sódico (60,00 %, 0,262 g, 6,541 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió 4-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (1,212 g, 4,906 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 100 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,240 g, 80,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

[Etapa 3] Síntesis de 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida



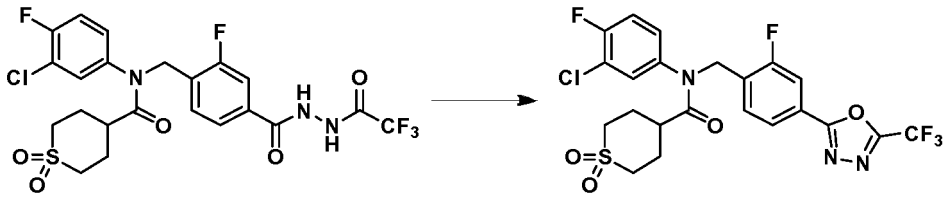
Se disolvieron 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo (1,240 g, 2,628 mmol), sintetizado en la etapa 2, y monohidrato de hidrazina (2,554 ml, 52,554 mmol) en etanol (20 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 80 ºC durante 5 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título se usó sin purificación adicional (1,180 g, 95,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

[Etapa 4] Síntesis de 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)bencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida



Se disolvieron 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida (0,200 g, 0,424 mmol), sintetizado en la etapa 3, 1,1-dióxido (0,200 g, 0,424 mmol) y trietilamina (0,118 ml, 0,848 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido trifluoroacético (0,180 ml, 1,271 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,160 g, 66,5 %) en forma de un aceite incoloro.

[Etapa 5] Síntesis del compuesto 11602



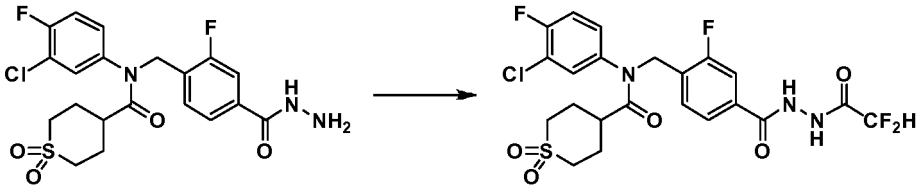
Se disolvieron 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-(2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazina-1-

carbonil)bencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida (0,160 g, 0,282 mmol), sintetizada en la etapa 4, y trietilamina (0,079 ml, 0,563 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,033 ml, 0,423 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 19,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,7 Hz), 7,54 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 6,91 (ddd, 1H, *J* = 8,7, 4,1, 2,7 Hz), 4,98 (s, 2H), 3,38 - 3,25 (m, 1H), 2,79 (ddd, 2H, *J* = 13,9, 9,9, 3,7 Hz), 2,50 (tt, 1H, *J* = 7,8, 3,6 Hz), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 3H); **EMBR** (EN) 550,4 m/z (M^++1).

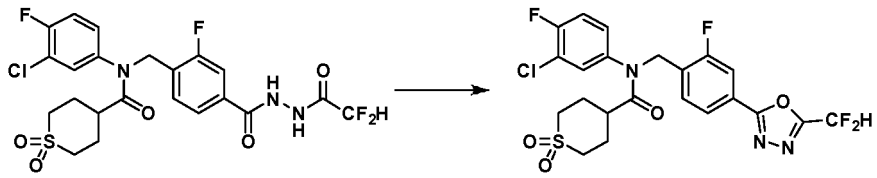
Ejemplo 92: Síntesis del compuesto 11603, 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida

[Etapa 1] Síntesis de 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida



Se disolvieron 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidrazinacarbonil)bencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida (0,200 g, 0,424 mmol), sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 91, y trietilamina (0,118 ml, 0,848 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (0,158 ml, 1,271 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a 80 ºC durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % a 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,170 g, 72,9 %) en forma de un aceite incoloro.

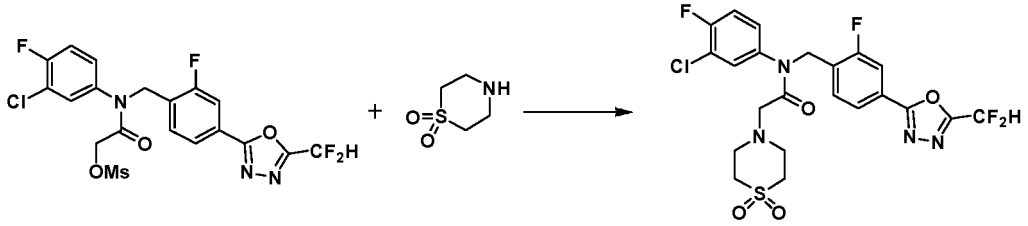
[Etapa 2] Síntesis del compuesto 11603



Se disolvieron 1,1-dióxido de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(2-(2,2-difluoroacetil)hidrazina-1-carbonil)-2-fluorobencil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida (0,170 g, 0,309 mmol), sintetizado en la etapa 1, y trietilamina (0,086 ml, 0,618 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,036 ml, 0,464 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 80 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,015 g, 9,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,7 Hz), 7,52 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,06 - 6,76 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 2,79 (ddd, 2H, *J* = 13,9, 9,8, 3,6 Hz), 2,50 (tt, 1H, *J* = 7,9, 3,6 Hz), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H); **EMBR** (EN) m/z 532,3 (M^++1).

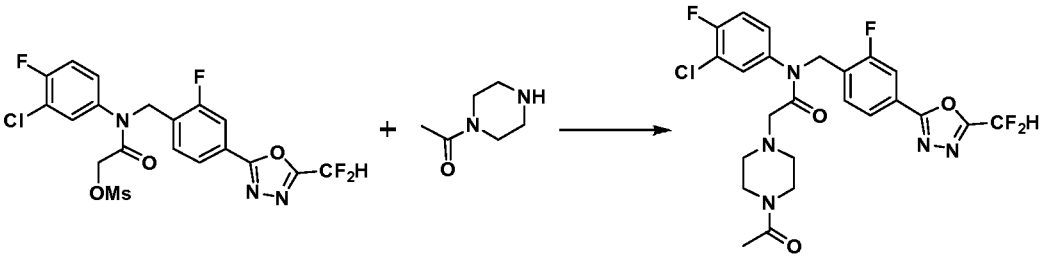
Ejemplo 93: Síntesis del compuesto 11610, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)acetamida



Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,050 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 6 del Ejemplo 85, 1,1-dióxido de tiomorfolina (0,020 g, 0,148 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 5 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 55,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (td, 1H, *J* = 7,7, 1,7 Hz), 7,74 (td, 1H, *J* = 9,8, 1,7 Hz), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,19 (dd, 1H, *J* = 6,4, 2,6 Hz), 7,15 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,09 - 6,99 (m, 1H), 6,97 - 6,77 (m, 1H), 4,99 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz), 3,15 - 3,06 (m, 10H); **EMBR** (EN) m/z 547,4 (M^++1).

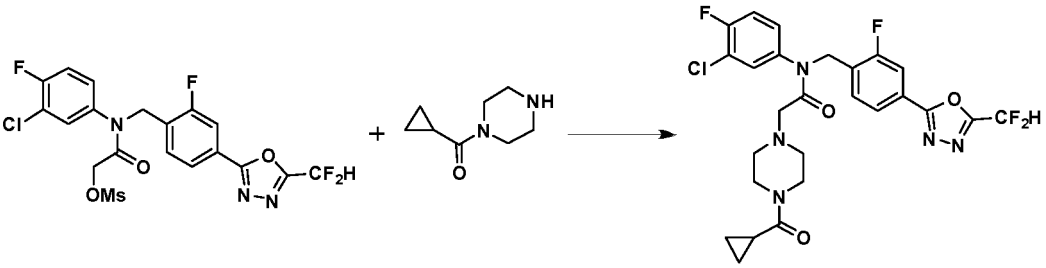
Ejemplo 94: Síntesis del compuesto 11611, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)acetamida



Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,050 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 6 del Ejemplo 85, 1-(piperazin-1-il)etano (0,019 g, 0,148 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,046 g, 86,5 %) en forma de un aceite de color pardo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (ddd, 1H, *J* = 8,0, 6,3, 1,7 Hz), 7,72 (td, 1H, *J* = 9,7, 1,7 Hz), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H, *J* = 6,4, 2,6 Hz), 7,12 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,99 - 6,75 (m, 1H), 4,98 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 3,62 (dt, 2H, *J* = 10,1, 4,9 Hz), 3,48 (dt, 2H, *J* = 9,9, 4,9 Hz), 3,00 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 2,64 - 2,38 (m, 4H), 2,04 (d, 3H, *J* = 1,1 Hz); **EMBR** (EN) m/z 540,4 (M++1).

Ejemplo 95: Síntesis del compuesto 11612, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)acetamida



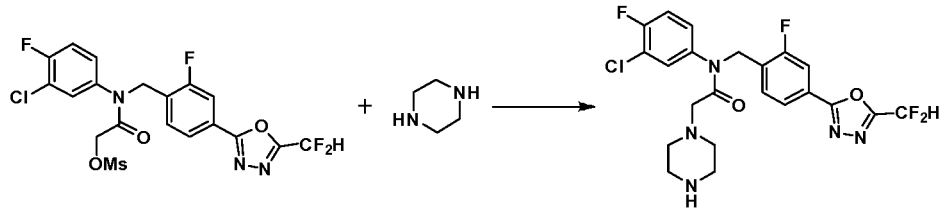
Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,050 g, 0,098 mmol) sintetizado en la etapa 6 del Ejemplo 85, ciclopropil(piperazin-1-

il)metanona (0,021 ml, 0,148 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 80,8 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (td, 1H, *J* = 7,1, 6,2, 1,7 Hz), 7,73 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,60 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,01 - 6,74 (m, 1H), 4,99 (d, 2H, *J* = 4,6 Hz), 3,68 (s, 4H), 3,03 (d, 2H, *J* = 12,1 Hz), 2,54 (d, 4H, *J* = 35,4 Hz), 1,68 (tt, 1H, *J* = 8,1, 4,6 Hz), 0,95 (dt, 2H, *J* = 6,5, 3,4 Hz), 0,74 (dc, 2H, *J* = 7,2, 3,8 Hz); **EMBR** (EN) m/z 566,4 (M^++1).

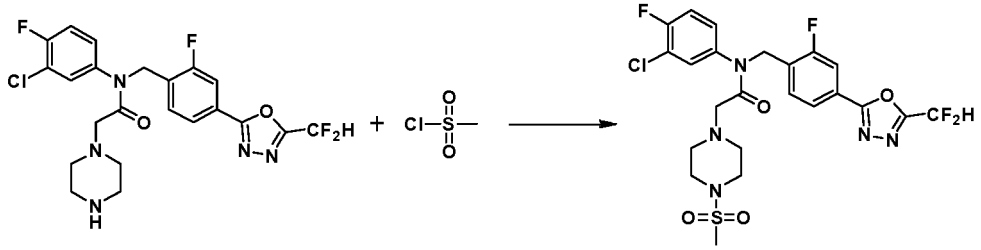
Ejemplo 96: Síntesis del compuesto 11613, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamida

[Etapa 1] Síntesis de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(piperazin-1-il) acetamida



Se disolvieron metanosulfonato de 2-((3-cloro-4-fluorofenil)(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetilo (0,200 g, 0,394 mmol) sintetizado en la etapa 6 del Ejemplo 85, piperazina (0,051 g, 0,591 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,137 ml, 0,788 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,158 g, 80,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

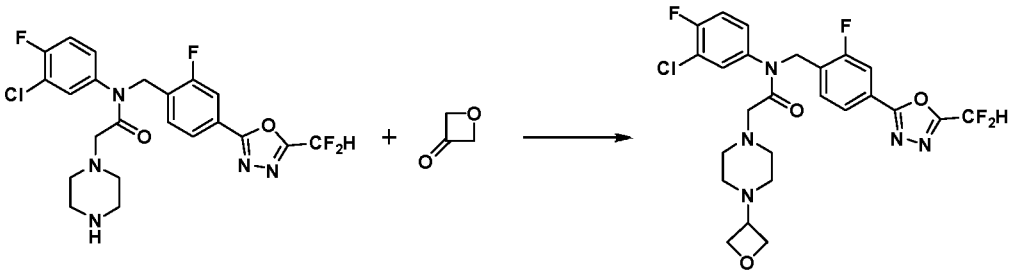
[Etapa 2] Síntesis del compuesto 11613



Se disolvieron N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(piperazin-1-il)acetamida (0,050 g, 0,100 mmol) sintetizada en la etapa 1, cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml, 0,151 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,201 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió solución acuosa 1,0 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 5 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,054 g, 93,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (ddd, 1H, *J* = 8,2, 6,4, 1,7 Hz), 7,71 (td, 1H, *J* = 9,8, 1,7 Hz), 7,57 (td, 1H, *J* = 7,7, 7,2, 1,7 Hz), 7,20 (dd, 1H, *J* = 6,4, 2,6 Hz), 7,12 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,03 (td, 1H, *J* = 5,3, 4,7, 1,7 Hz), 6,84 (dd, 1H, *J* = 51,7, 1,4 Hz), 4,98 (d, 2H, *J* = 4,6 Hz), 3,28 - 3,19 (m, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,75 (d, 3H, *J* = 1,4 Hz), 2,59 (c, 4H, *J* = 5,7, 4,9 Hz); **EMBR** (EN) m/z 576,4 (M++1).

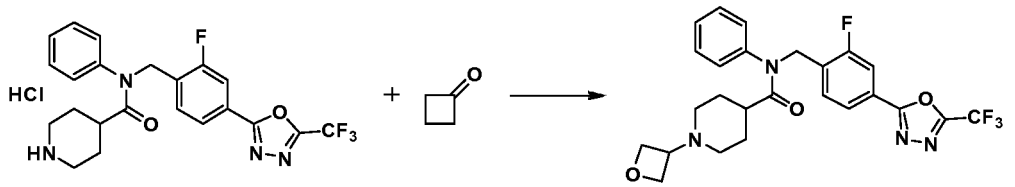
Ejemplo 97: Síntesis del compuesto 11614, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)acetamida



Se disolvieron N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-2-(piperazin-1-il)acetamida (0,050 g, 0,100 mmol) sintetizada en la etapa 1 del Ejemplo 96, triacetoxiborohidruro sódico (0,043 g, 0,201 mmol) y oxetan-3-ona (0,011 g, 0,151 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió solución acuosa 1,0 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 5 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,046 g, 82,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (ddd, 1H, *J* = 7,9, 6,2, 1,7 Hz), 7,71 (td, 1H, *J* = 9,9, 1,7 Hz), 7,59 (td, 1H, *J* = 7,6, 5,4 Hz), 7,22 (dd, 1H, *J* = 6,5, 2,6 Hz), 7,10 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,03 - 6,75 (m, 1H), 4,98 (d, 2H, *J* = 4,3 Hz), 4,67 - 4,52 (m, 4H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,44 (d, 8H, *J* = 60,9 Hz); **EMBR** (EN) m/z 554,5 (M++1).

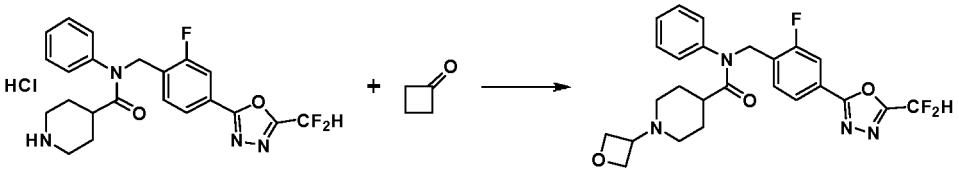
Ejemplo 98: Síntesis del compuesto 11621, N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,150 g, 0,309 mmol) sintetizado en la etapa 5 del Ejemplo 31, triacetoxiborohidruro sódico (0,131 g, 0,619 mmol) y ciclobutanona (0,026 g, 0,371 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,130 g, 83,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,85 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,71 (dd, 1H, *J* = 9,7, 1,7 Hz), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,46 (s, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,28 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,73 (s, 5H); **EMBR** (EN) m/z 505,2 (M^++1).

Ejemplo 99: Síntesis del compuesto 11622, N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida



Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,150 g, 0,321 mmol) sintetizado en la etapa 3 del Ejemplo 39, triacetoxiborohidruro sódico (0,136 g, 0,643 mmol) y ciclobutanona (0,027 g, 0,386 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante

cromatografía en columna (SiO_2, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar N-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fluorobencil)-1-(oxetan-3-il)-N-fenilpiperidina-4-carboxamida (0,130 g, 83,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,70 (dd, 1H, *J* = 9,8, 1,7 Hz), 7,54 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,35 (dd, 3H, *J* = 4,9, 2,0 Hz), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, *J* = 51,7 Hz), 5,02 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,45 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,73 (s, 4H); **EMBR** (EN) m/z 487,2 (M^++1).

Medición de actividad de los compuestos de la presente divulgación y protocolo de análisis

Ejemplo experimental 1: Ensayos de inhibición de la actividad de la enzima HDAC *(in vitro)*

Para examinar la selectividad de HDAC6 de los compuestos de fórmula I de la presente divulgación mediante los ensayos de inhibición de la actividad enzimática HDAC1 y HDAC6, se llevó a cabo un experimento usando una sustancia convencional como control.

La actividad enzimática de HDAC se midió usando un kit de descubrimiento de fármacos fluorimétrico de HDAC (BML-AK511, 516) de Enzo Life Science. Para el ensayo de actividad enzimática de HDAC1, se usó HDAC1 humana recombinante (BML-SE456) como fuente de enzima y como sustrato se usó *Fluor de Lys*®-"SIRT1 (BNL-KI177). Una dilución con factor de dilución 5 del compuesto se sembró en una placa de 96 pocillos, y después se añadieron 0,3 **µ**g de la enzima y 10 **µ**M del sustrato a cada pocillo de la placa y se dejaron reaccionar a 30 ºC durante 60 minutos. A continuación, se añadió a la misma *Fluor de Lys*®-Revelador II (BML-KI176) y se dejó reaccionar durante 30 minutes, tras lo cual se midió el valor de fluorescencia (Ex 360, Em 460) usando un lector multiplaca (Flexstation 3, Molecular Devices). La enzima HDAC6 se sometió a ensayo usando HDAC6 humana recombinante (382180) de Calbiochem, de acuerdo con el mismo protocolo que el método de ensayo de actividad enzimática de HDAC1. Basándose en los valores resultantes, se calculó cada valor de CI_{50} usando el programa GraphPad Prism4.0.

[Tabla 2] Resultados de los ensayos de inhibición de la actividad enzimática de HDAC

Ej.	Comp.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	selectividad de HDAC6 (veces)
1	11022	ND	234	427
2	11105	ND	191	524
3	11106	ND	1296	77
4	11107	ND	509	196
5	11108	ND	59	1695
6	11109	ND	55	1818
7	11110	ND	50	2000
8	11134	ND	914	109
9	11135	ND	2754	36
10	11136	ND	203	493
11	11137	ND	364	275
12	11138	ND	285	351
13	11139	ND	129	775
14	11140	ND	209	478
15	11141	ND	327	306
16	11142	ND	330	303
17	11143	ND	221	452
18	11157	ND	90	1111
19	11158	ND	90	1111
20	11159	ND	127	787

(continuación)

Ej.	Comp.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	selectividad de HDAC6 (veces)
21	11160	ND	165	606
22	11161	ND	489	204
23	11162	ND	207	483
24	11163	ND	221	452
25	11164	ND	336	298
26	11165	ND	125	800
27	11166	27248	516	194
28	11187	ND	189	144
29	11188	ND	107	935
30	11189	ND	39	2564
31	11200	ND	131	763
32	11201	ND	114	877
33	11202	ND	136	735
34	11203	ND	144	694
35	11204	ND	109	917
36	11205	ND	301	332
37	11206	ND	372	269
38	11207	ND	123	813
39	11208	ND	88	1136
40	11209	ND	97	1031
41	11210	ND	239	418
42	11211	ND	74	1351
43	11212	ND	89	1124
44	11213	ND	128	781
45	11214	ND	140	714
46	11215	ND	60	1667
47	11232	ND	52	1923
48	11233	ND	37	2703
49	11234	ND	57	1754
50	11235	ND	65	1538
51	11236	ND	73	1370
52	11237	ND	42	2381
53	11238	ND	45	2222
54	11239	ND	26	3846
55	11240	ND	41	2439
56	11241	ND	35	2857
57	11242	ND	39	2564

(continuación)

Ej.	Comp.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	selectividad de HDAC6 (veces)
58	11243	ND	32	3125
59	11244	ND	63	1587
60	11245	ND	47	2128
61	11246	ND	132	758
62	11247	ND	53	1887
63	11325	ND	90	1111
64	11326	ND	57	1754
65	11327	ND	49	2041
66	11328	ND	81	1235
67	11329	ND	56	1786
68	11330	ND	51	1961
69	11331	ND	56	1786
70	11332	ND	43	2326
71	11333	ND	29	3448
72	11334	ND	38	2632
73	11339	ND	49	2041
74	11340	ND	92	1087
75	11341	ND	34	2941
76	11356	ND	51	1961
77	11357	ND	87	1149
78	11358	ND	118	847
79	11359	ND	34	2941
80	11360	ND	32	3125
81	11376	ND	24	4167
82	11414	ND	40	2500
83	11418	ND	40	2500
84	11419	ND	30	3333
85	11534	ND	73	1370
86	11535	ND	86	1163
87	11536	ND	96	1042
88	11537	ND	70	1429
89	11538	ND	63	1587
90	11584	ND	59	1695
91	11602	ND	380	263
92	11603	ND	146	685
93	11610	ND	145	690
94	11611	ND	160	625

(continuación)

Ej.	Comp.	HDAC1 (nM)	HDAC6 (nM)	selectividad de HDAC6 (veces)
95	11612	ND	187	535
96	11613	ND	148	676
97	11614	ND	84	1190
98	11621	ND	279	358
99	11622	ND	140	714

Como puede observarse en la Tabla 2 anterior, los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la presente divulgación mostraron de aproximadamente 36 a aproximadamente 3846 veces más actividad inhibidora selectiva de HDAC6 en los ensayos de inhibición de actividad de HDAC1 y HDAC6.

Ejemplo experimental 2: Análisis del efecto de inhibidores específicos de HDAC6 en el transporte axónico mitocondrial *(in vitro)*

Se analizó el efecto de los inhibidores específicos de HDAC6 en el transporte axónico mitocondrial. Específicamente, para examinar si los compuestos representados por la fórmula I según la presente divulgación inhiben selectivamente la actividad de HDAC6 para aumentar la acetilación de tubulina, que es un sustrato principal de HDAC6, mejorando de este modo la velocidad de transporte axónico mitocondrial, reducida por el tratamiento para el amiloide beta en los axones neuronales, se llevó a cabo un experimento comparativo usando como control un compuesto que ya se había desarrollado.

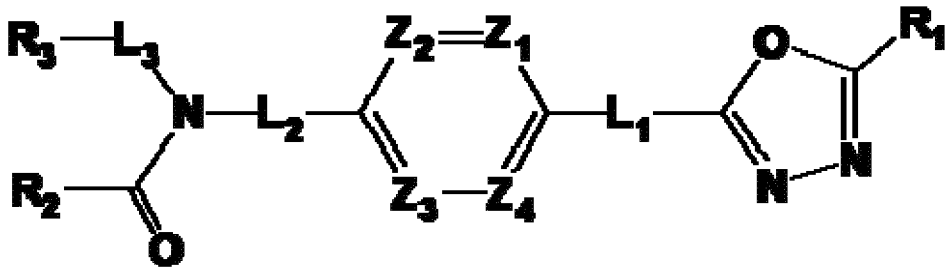
Se cultivaron neuronas del hipocampo de embriones de rata Sprague-Dawley (SD) en los días embrionarios 17-18 (E17-18) en una placa revestida con matriz extracelular para obtener imágenes durante 7 días, y después se trataron con 1 **µ**M de péptidos beta amiloides. Después de 24 horas, las neuronas se trataron con compuestos el 8º día *in vitro* y 3 horas más tarde, se trataron con MitoTracker Red CMXRos (Life Technologies, NY, USA) durante los 5 últimos minutos para teñir las mitocondrias. Se obtuvieron imágenes del transporte axónico de las mitocondrias teñidas usando un microscopio confocal (Leica SP8; Leica Microsystems, R. U.) a intervalos de 1 segundo durante 1 minuto y se determinó la velocidad de transporte por segundo de cada mitocondria usando el programa informático de análisis IMARIS (BITPLANE, Zúrich, Suiza).

Como resultado, se descubrió que los compuestos derivados de 1,3,4-oxadiazol amida, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables según la presente divulgación mejoraron la velocidad del transporte axónico mitocondrial.

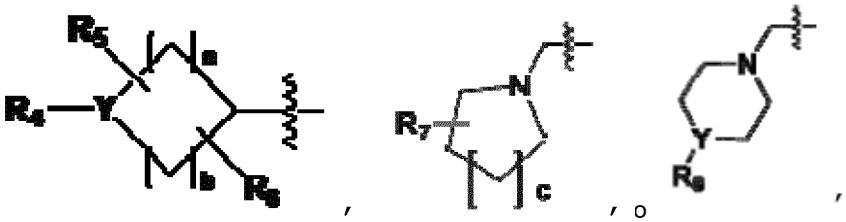
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida representado por la siguiente fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

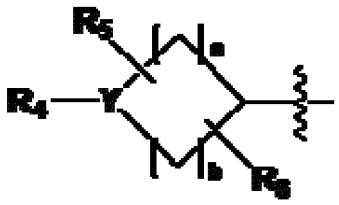
[Fórmula I]



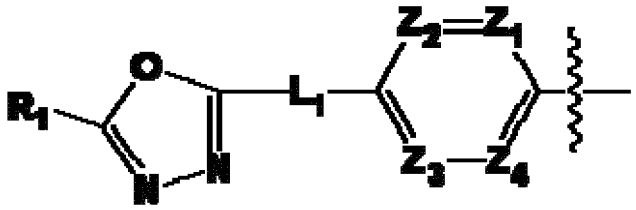
en donde L_1 o L_3 son cada uno independientemente un enlace o -(alquileno C_1-C_2)-;
L_2 es -(alquileno C_1-C_2);
Z_1 a Z_4 son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde tres o más de Z_1 a Z_4 no pueden ser simultáneamente N y R^Z es -H o -X;
R_1 es $-CX_2H$ o $-CX_3$;
R_2 es -(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-O(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-C(=O)-O(alquilo C_1-C_4), -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo, -heteroarilo,



en donde al menos un H del -(cicloalquilo C_3-C_6), del -arilo o del -heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$,
Y es -N-, -O- o $-S(=O)_2$-,
cuando Y es -N-, R_4 y R_8 son cada uno independientemente -H, -(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(cicloalquilo C_3-C_6), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4), $-C(=O)-CF_3$, $-S(=O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -(heterocicloalquilo C_2-C_6), bencilo o grupo protector de amina, en donde el -(heterocicloalquilo C_2-C_6) puede contener un átomo de N, O o S en el anillo,
y cuando Y es -O- o $-S(=O)_2$-, R_4 y R_8 son nulos,
R_5 a R_8 son cada uno independientemente -H, -(alquilo C_1-C_4), -OH, $-CH_2OH$ o $-C(=O)-NH_2$, y
a a c son cada uno independientemente un número entero de entre 1, 2 o 3;
R_3 es -(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-O(alquilo C_1-C_4), -(alquil C_1-C_4)-C(=O)-O(alquilo C_1-C_4), -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo, -heteroarilo,

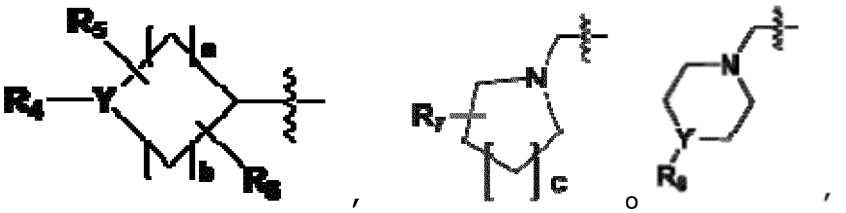


o



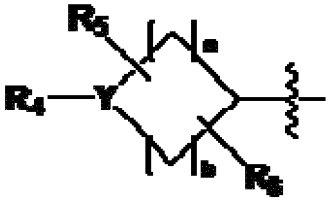
en donde al menos un H del -(cicloalquilo C_3-C_6), del -arilo o del -heteroarilo puede estar cada uno independientemente sustituido con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$ y
R_4, R_5, R_6, Y, a, b, R_1, L_1, Z_1, Z_2, Z_3 y Z_4 son como se han definido anteriormente; y
X es F, Cl, Br o I.

2. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde
L_1 y L_3 son un enlace;
L_2 es -(alquileno C_1-C_2)-;
Z_1 a Z_4 son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde dos o más de Z_1 a Z_4 no pueden ser simultáneamente N y R^Z es -H o -X;
R_1 es $-CX_2H$ o $-CX_3$;
R_2 es -(alquilo C_1-C_4), -(cicloalquilo C_3-C_6), -arilo, -heteroarilo,



en donde al menos un H del -(cicloalquilo C_3-C_6), del -arilo o del -heteroarilo puede estar sustituido con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$,
Y es -N-, -O- o $-S(=O)_2$-,
cuando Y es -N-, R_4 y R_8 son cada uno independientemente -H, -(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-CF_3, -$S(=O)_2$-(alquilo C_1-C_4), -(heterocicloalquilo C_2-C_6), -C(=O)-(cicloalquilo C_3-C_6), bencilo o grupo protector de amina, en donde el -(heterocicloalquilo C_2-C_6) puede contener un átomo de O en el anillo,
y cuando Y es -O- o $-S(=O)_2$-, R_4 y R_8 son nulos,
R_5 a R_8 son cada uno independientemente -H, -(alquilo C_1-C_4), -OH, $-CH_2OH$ o $-C(=O)-NH_2$, y
a a c son cada uno independientemente un número entero de entre 1, 2 o 3;
R_3 es -arilo o -heteroarilo, en donde al menos un H del -arilo o del -heteroarilo puede estar independientemente sustituido con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$; y
X es F, Cl, Br o I.

3. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2,
en donde
L_1 y L_3 son un enlace;
L_2 es -(alquileno C_1)-;
Z_1 a Z_4 son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde dos o más de Z_1 a Z_4 no pueden ser simultáneamente N y R^Z es -H o -X;
R_1 es $-CF_2H$ o $-CF_3$;
R_2 es -(alquilo C_1-C_4), -piridinilo o

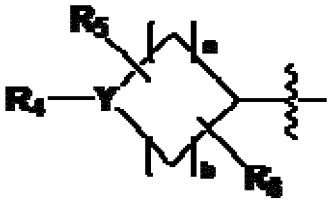


en donde al menos un H del piridinilo puede sustituirse con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o $-CF_3$,

Y es -N-,
R_4 es -(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4) o -$S(=O)_2$-(alquilo C_1-C_4),
R_5 o R_6 son cada uno independientemente -H o -(alquilo C_1-C_4) y
a y b son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;
R_3 es -arilo, en donde al menos un H del arilo puede sustituirse con -X; y
X es F, Cl, Br o I.

4. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en donde
L_1 y L_3 son un enlace;
L_2 es -(alquileno C_1)-;
Z_1 a Z_4 son cada uno independientemente N o CR^Z, en donde dos o más de Z_1 a Z_4 no pueden ser simultáneamente N y R^Z es -H o -X;

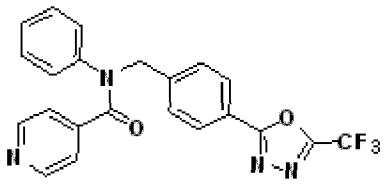
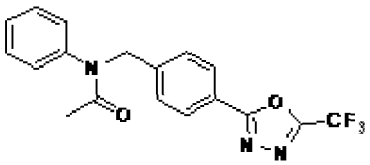
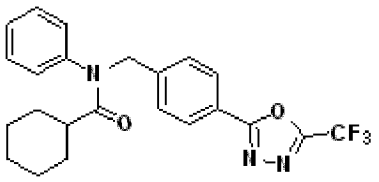
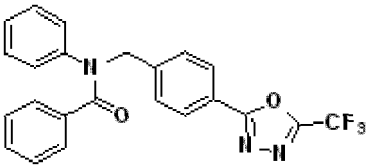
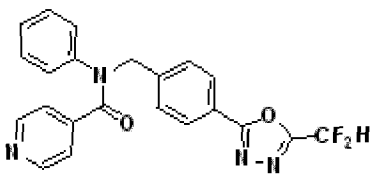
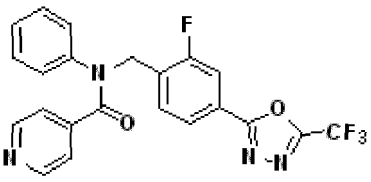
R_1 es -CF_2H o -CF_3;
R_2 es -piridinilo o



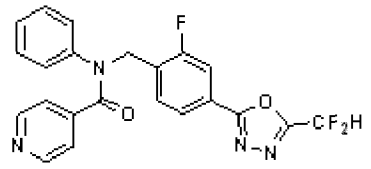
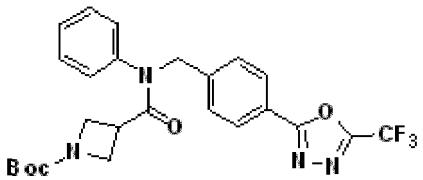
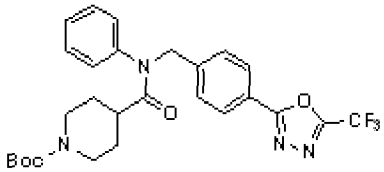
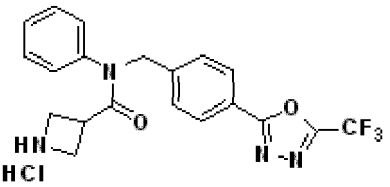
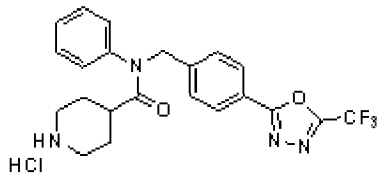
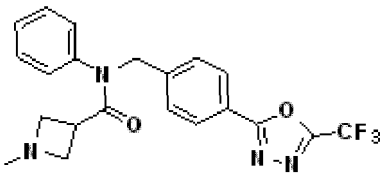
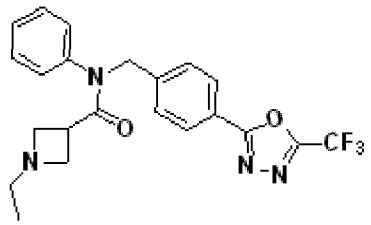
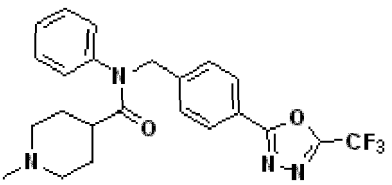
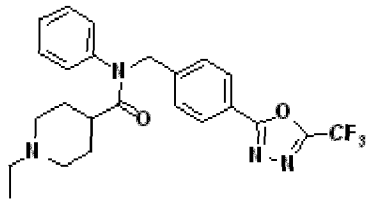
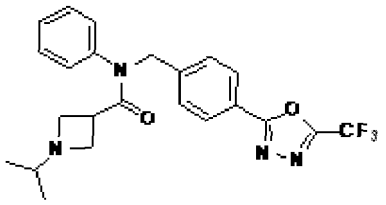
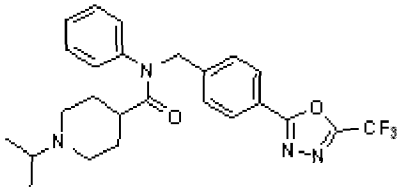
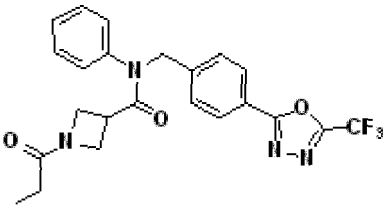
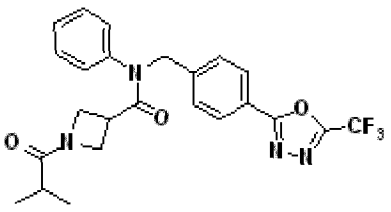
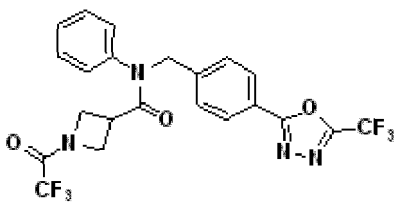
,

en donde al menos un H del piridinilo puede sustituirse con -X, -OH, -(alquilo C_1-C_4), -O(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-O(alquilo C_1-C_4) o -CF_3,
Y es -N-,
R_4 es -(alquilo C_1-C_4), -C(=O)-(alquilo C_1-C_4) o -$S(=O)_2$-(alquilo C_1-C_4),
R_5 o R_6 son cada uno independientemente -H, y
a y b son cada uno independientemente un número entero de 1 o 2;
R_3 es -arilo, en donde al menos un H del arilo puede sustituirse con -X; y X es F, Cl, Br o I.

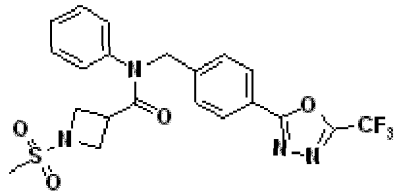
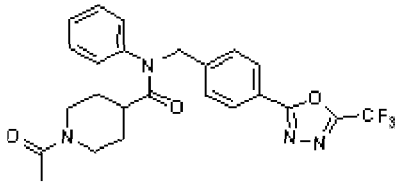
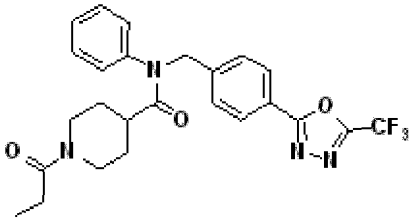
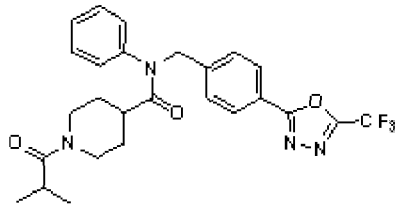
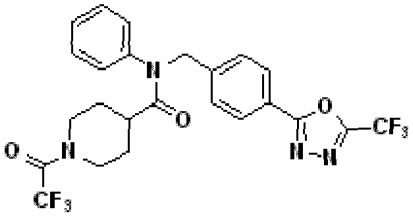
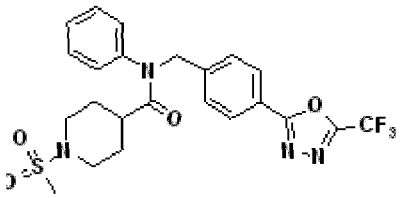
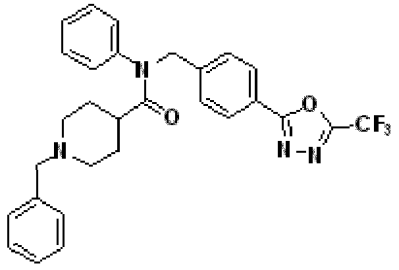
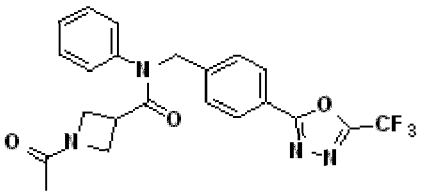
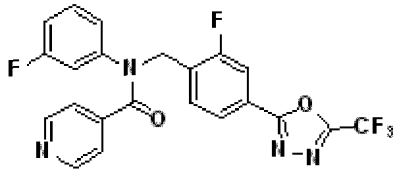
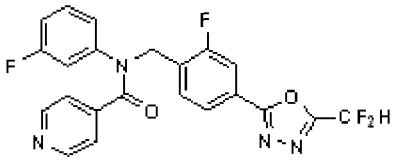
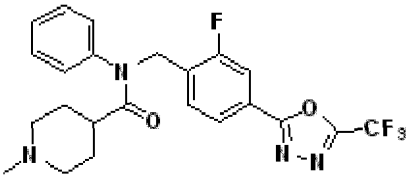
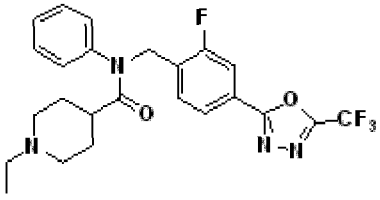
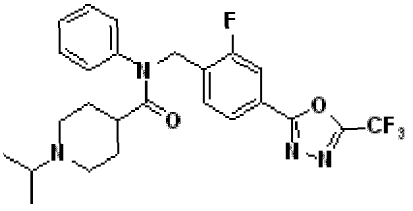
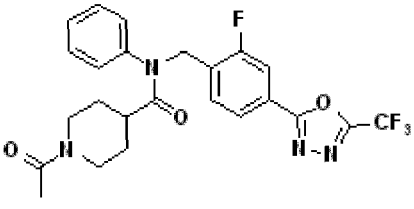
5. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en la siguiente tabla:

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
1	11022		2	11105	
3	11106		4	11107	
5	11108		6	11109	

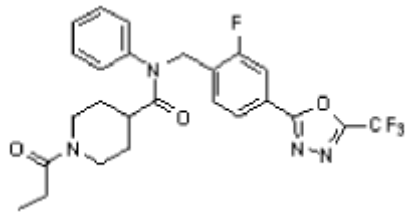
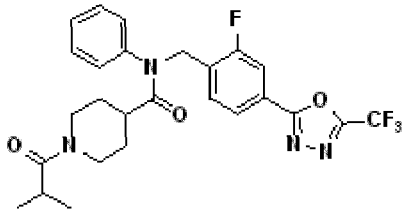
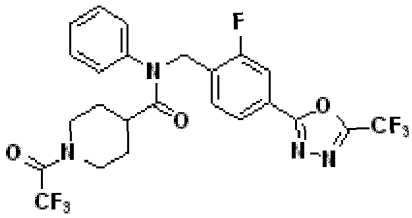
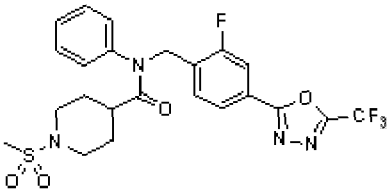
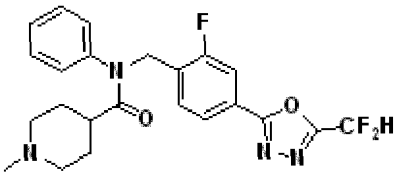
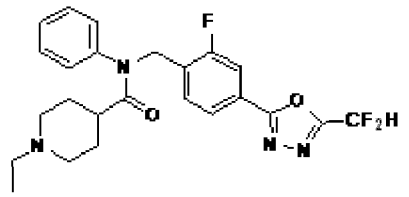
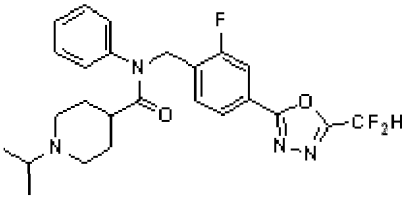
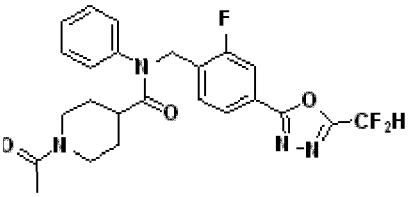
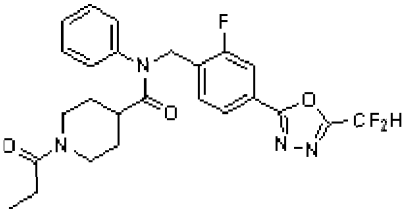
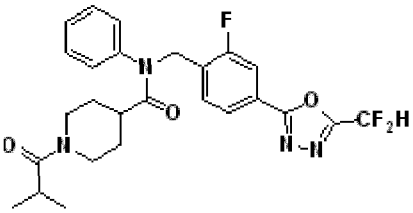
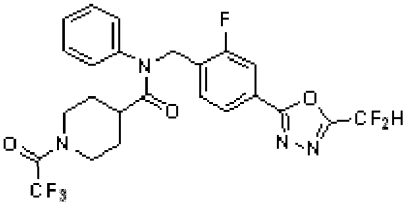
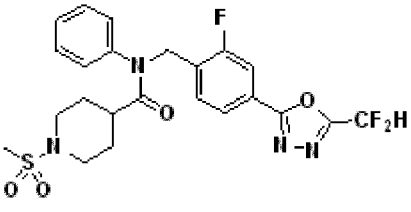
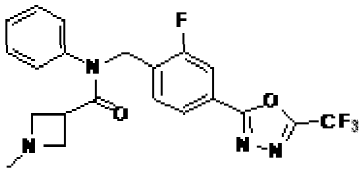
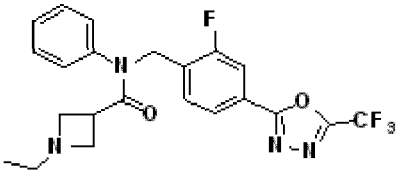
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
7	11110		8	11134	
9	11135		10	11136	
11	11137		12	11138	
13	11139		14	11140	
15	11141		16	11142	
17	11143		18	11157	
19	11158		20	11159	

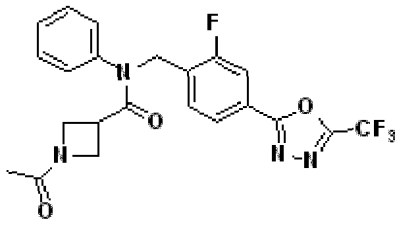
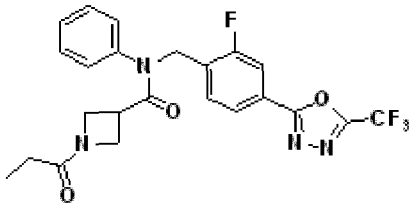
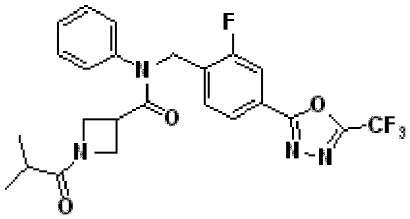
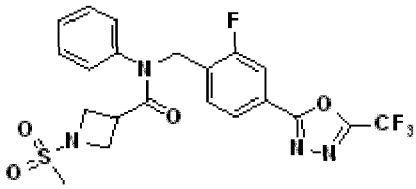
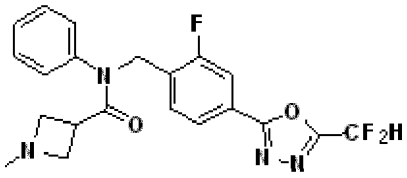
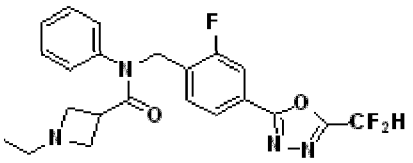
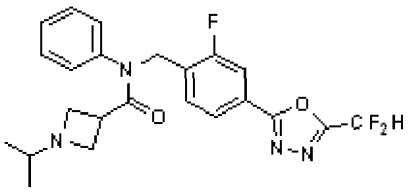
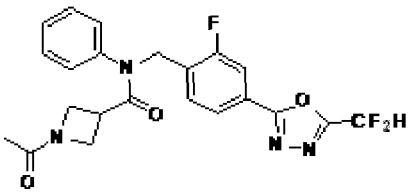
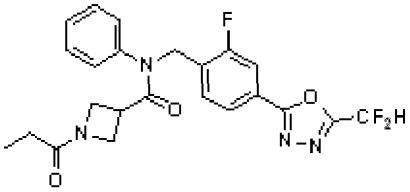
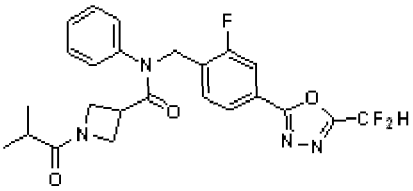
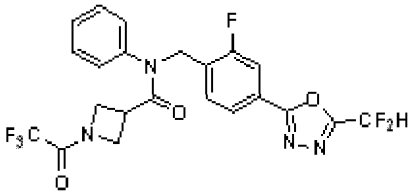
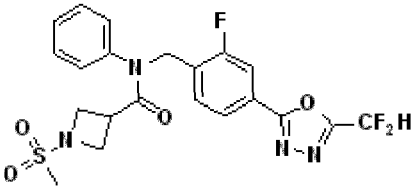
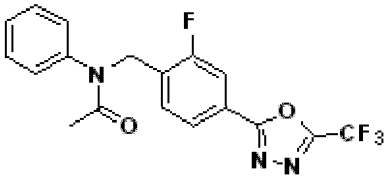
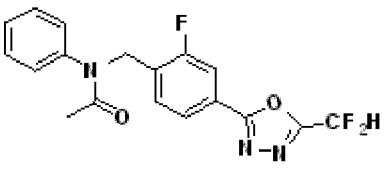
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
21	11160		22	11161	
23	11162		24	11163	
25	11164		26	11165	
27	11166		28	11187	
29	11188		30	11189	
31	11200		32	11201	
33	11202		34	11203	

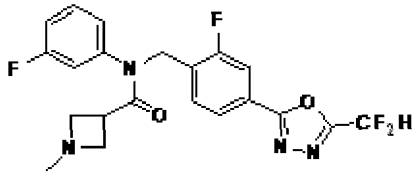
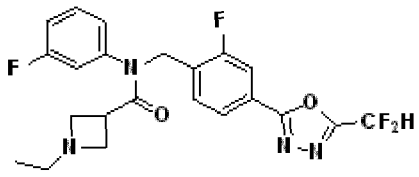
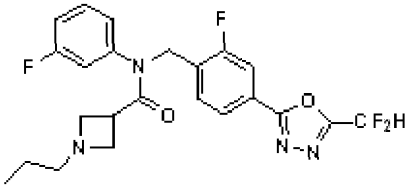
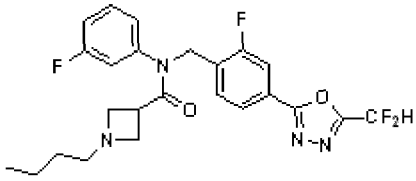
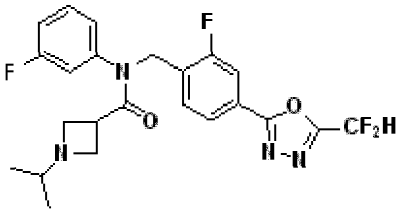
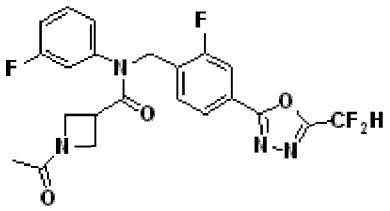
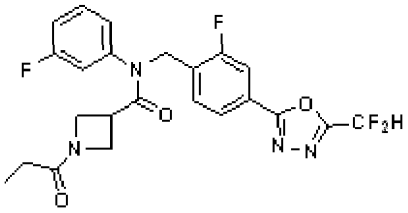
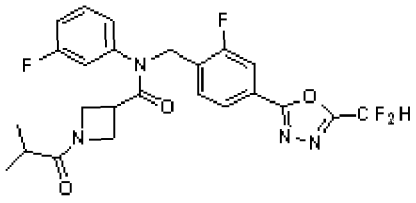
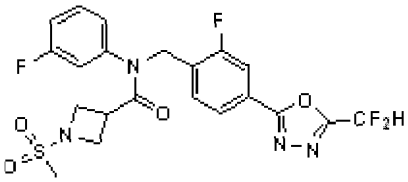
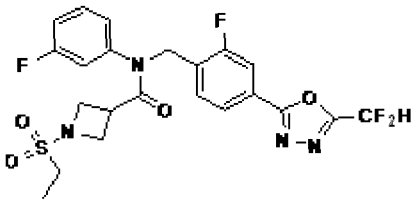
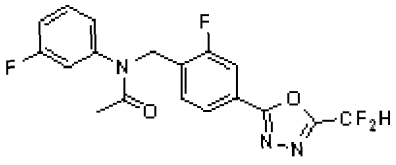
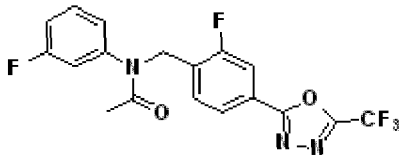
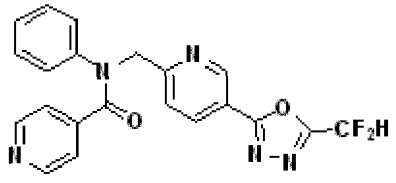
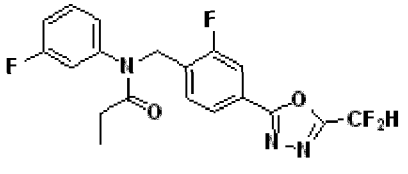
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
35	11204		36	11205	
37	11206		38	11207	
39	11208		40	11209	
41	11210		42	11211	
43	11212		44	11213	
45	11214		46	11215	
47	11232		48	11233	

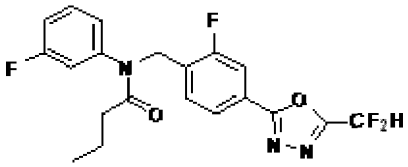
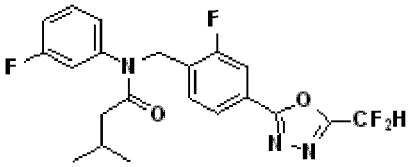
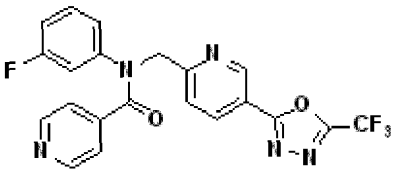
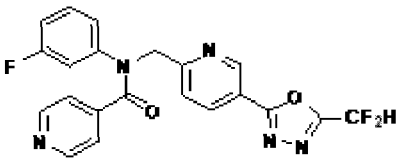
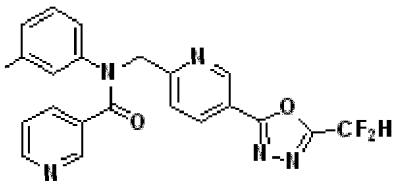
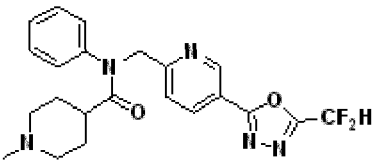
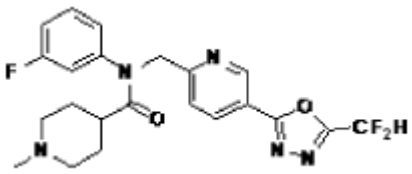
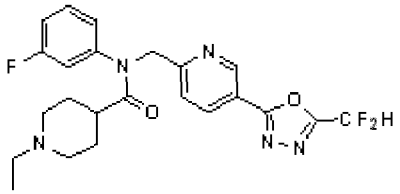
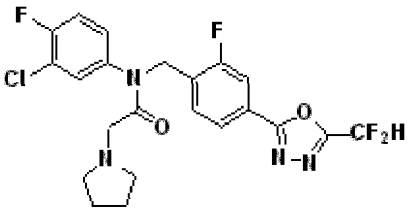
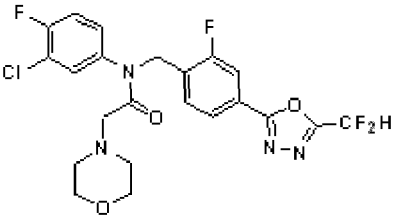
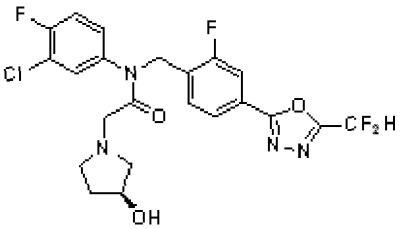
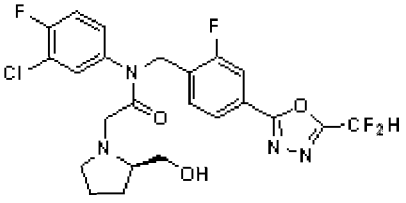
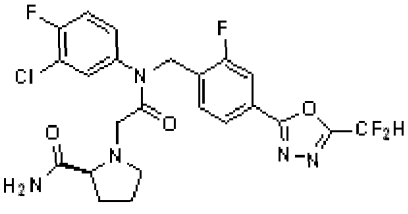
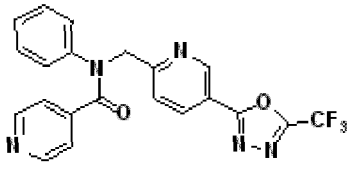
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
49	11234		50	11235	
51	11236		52	11237	
53	11238		54	11239	
55	11240		56	11241	
57	11242		58	11243	
59	11244		60	11245	
61	11246		62	11247	

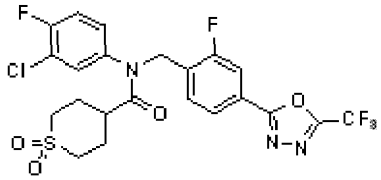
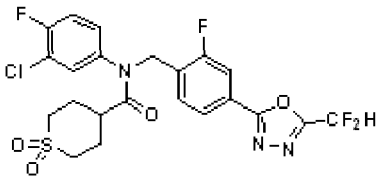
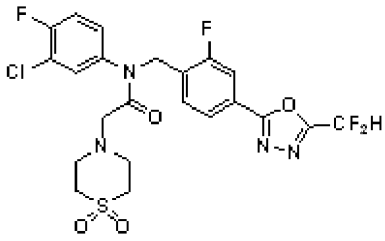
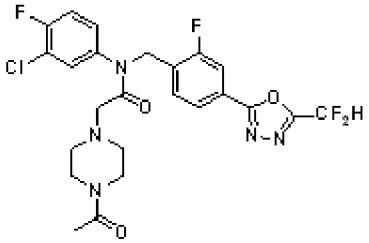
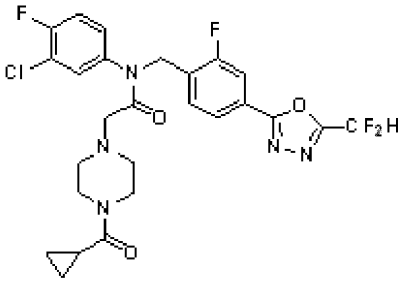
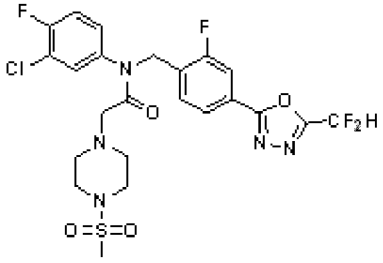
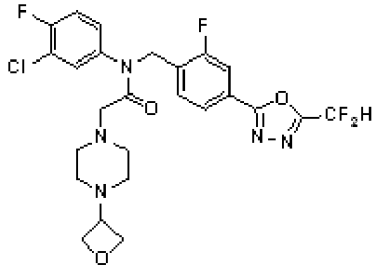
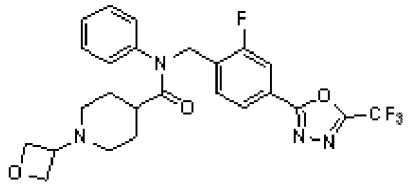
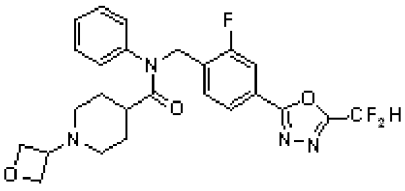
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
63	11325		64	11326	
65	11327		66	11328	
67	11329		68	11330	
69	11331		70	11332	
71	11333		72	11334	
73	11339		74	11340	
75	11341		76	11356	

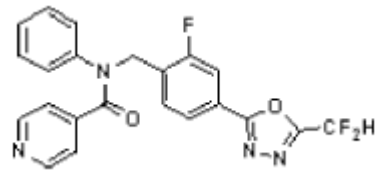
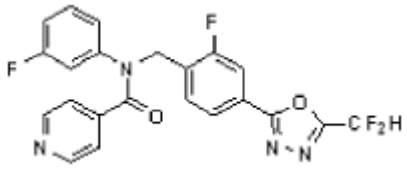
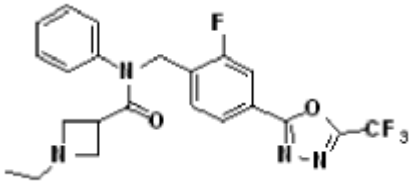
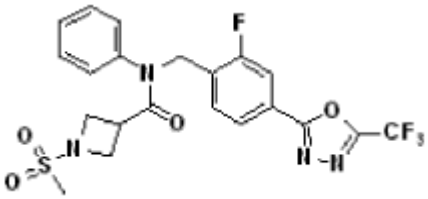
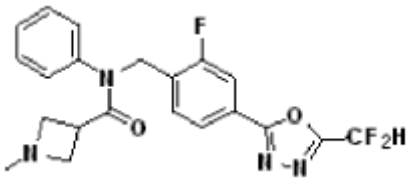
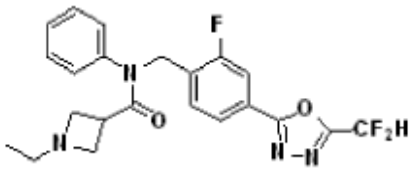
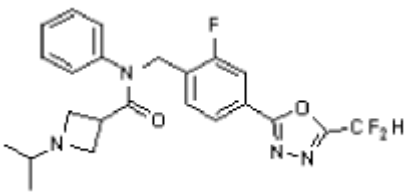
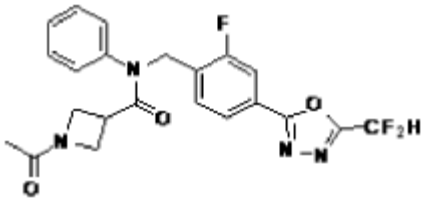
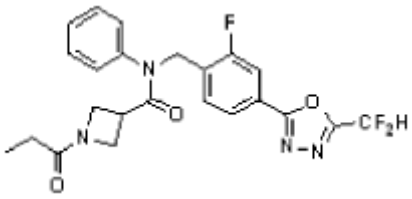
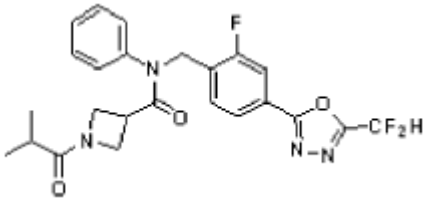
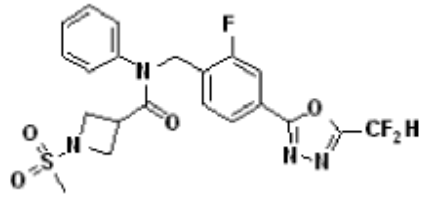
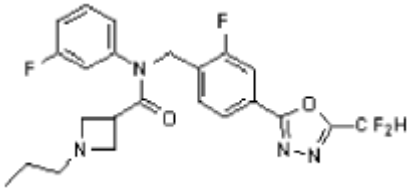
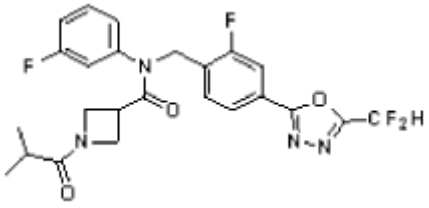
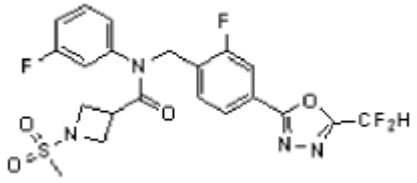
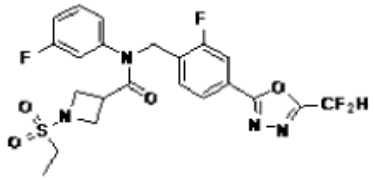
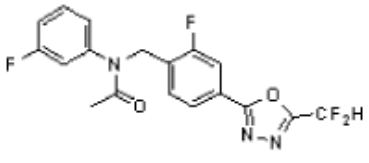
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
77	11357		78	11358	
79	11359		80	11360	
81	11376		82	11414	
83	11418		84	11419	
85	11534		86	11535	
87	11536		88	11537	
89	11538		90	11584	

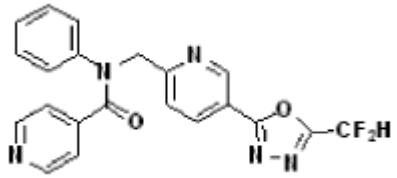
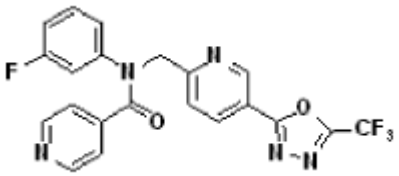
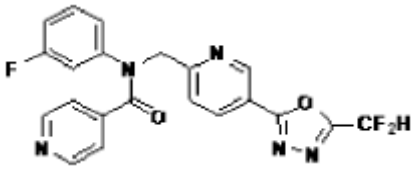
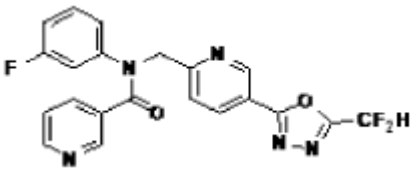
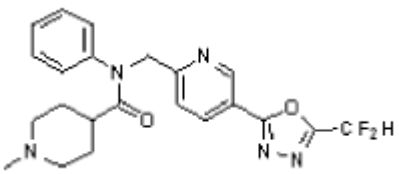
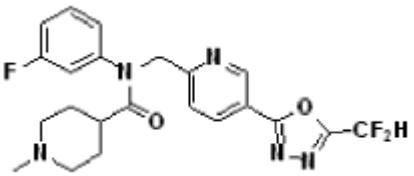
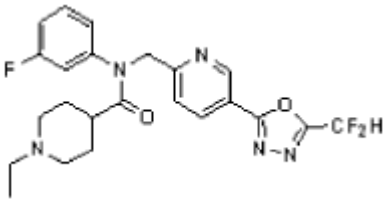
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
91	11602		92	11603	
93	11610		94	11611	
95	11612		96	11613	
97	11614		98	11621	
99	11622				

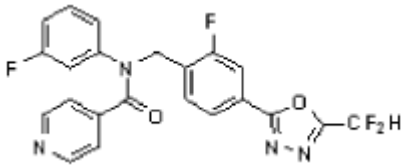
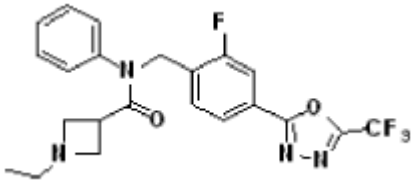
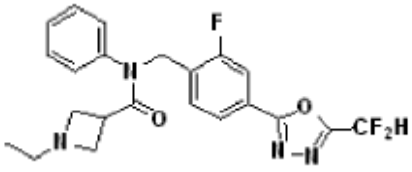
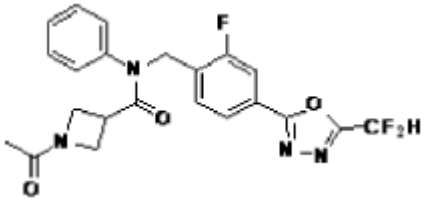
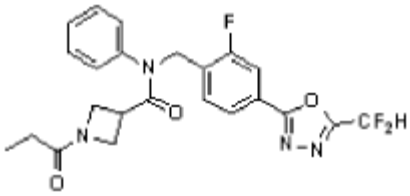
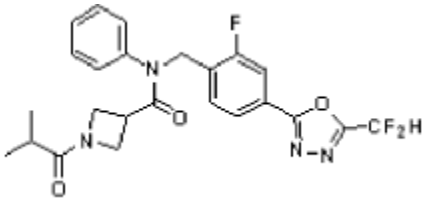
6. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, en donde el compuesto representado por la fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en la siguiente tabla:

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
7	11110		30	11189	
48	11233		52	11237	
53	11238		54	11239	
55	11240		56	11241	
57	11242		58	11243	
60	11245		65	11327	
70	11332		71	11333	
72	11334		73	11339	

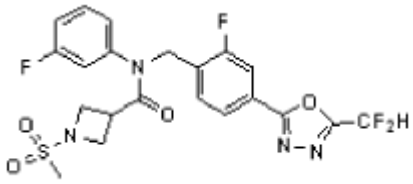
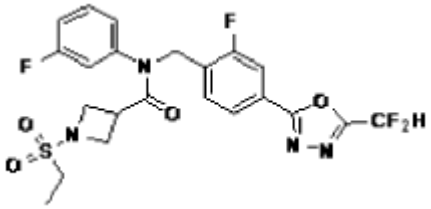
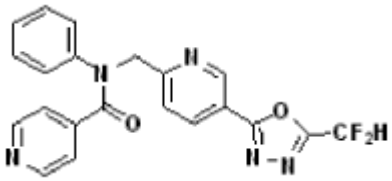
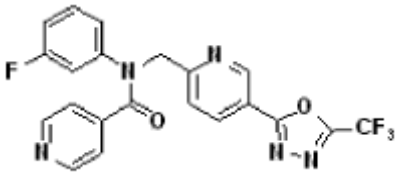
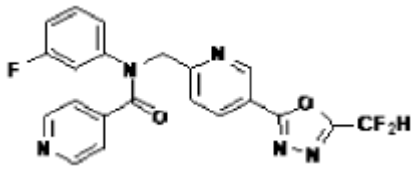
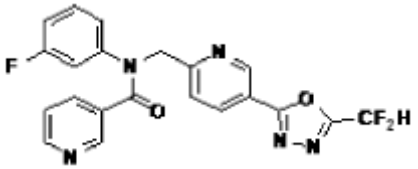
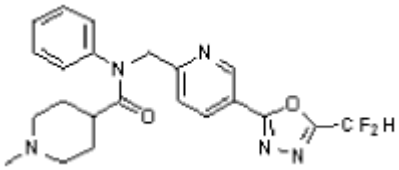
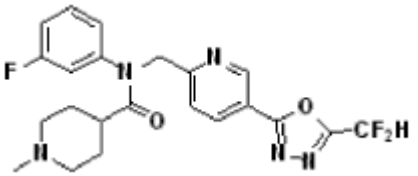
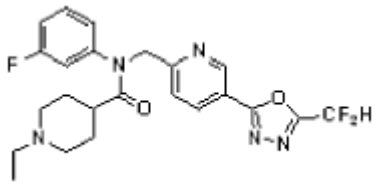
(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
75	11341		79	11359	
80	11360		81	11376	
82	11414		83	11418	
84	11419				

7. El compuesto derivado de 1,3,4-oxadiazol amida representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 6, en donde el compuesto representado por la fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en la siguiente tabla:

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
30	11189		48	11233	
54	11239		56	11241	
57	11242		58	11243	

(continuación)

Ej.	Comp.	Estructura	Ej.	Comp.	Estructura
71	11333		72	11334	
75	11341		79	11359	
80	11360		81	11376	
82	11414		83	11418	
84	11419				

8. Una composición farmacéutica para su uso para prevenir o tratar una enfermedad mediada por histona desacetilasa, que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
en donde la enfermedad mediada por histona desacetilasa se selecciona entre enfermedades infecciosas; neoplasias; enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas; trastornos mentales y del comportamiento; enfermedades neurológicas; enfermedades del ojo y anexos; enfermedades cardiovasculares; enfermedades respiratorias; enfermedades digestivas; enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo; enfermedades del sistema musculoesquelético y el tejido conectivo; o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas.

9. El compuesto representado por la fórmula I, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por histona desacetilasa,
en donde la enfermedad mediada por histona desacetilasa se selecciona entre enfermedades infecciosas; neoplasias; enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas; trastornos mentales y del comportamiento; enfermedades neurológicas; enfermedades del ojo y anexos; enfermedades cardiovasculares; enfermedades respiratorias; enfermedades digestivas; enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo; enfermedades del sistema musculoesquelético y el tejido conectivo; o malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas.